

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова»

УТВЕРЖДЕНО  
Решением Ученого совета  
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»  
Минздрава России  
«29» октября 2025 г.

И.В. Сергиенко, А.В. Тюрина,  
Н.С. Курочкина, М.Ю. Зубарева

Ожирение и атеросклероз  
Методическое пособие для врачей

Учебное пособие

Москва, 2025

ISBN 978-5-00275-000-9

УДК 616.13-004.6-056.52

ББК 54.102.1,41

С. 32

Организация-разработчик – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (генеральный директор – академик РАН, профессор С.А. Бойцов)

Ожирение и атеросклероз. Методическое пособие для врачей. Учебное пособие / И.В. Сергиенко, А.В. Тюрина, Н.С. Курочкина, М.Ю. Зубарева. М.: ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, 2025. – 32 с. ISBN 978-5-00275-000-9

В учебном пособии в удобной форме представлены данные о важнейшей проблеме современной медицины – ожирении. Дана информация по развитию атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) у пациентов с ожирением. Представлены варианты типов жировой ткани – белая, бежевая и бурая. Описано влияние на твердые конечные кардиологические точки париетальной, висцеральной и периваскулярной жировой ткани. Описана адипоцитопатия и показаны патогенетические механизмы, связывающие эту патологию с АССЗ. Представлены данные об адипокиновой кардиомиопатии – часто не диагностируемом вовремя заболевании. Описано нарушение секреторной функции жировой ткани. Дана информация о терапевтических способах борьбы с ожирением, начиная с пиоглитазона и статинов и заканчивая препаратами, которые можно в полной мере отнести не только к эндокринологическим, но и к кардиологическим – агонисты рецепторов ГПП и твинкретины.

Содержание учебного пособия соответствует содержанию основной профессиональной образовательной программы высшего образования (программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре) и дополнительной профессиональной программы профессиональной переподготовки по специальностям 31.08.36 «Кардиология», 31.08.49 «Терапия», 31.08.53 «Эндокринология». Учебное пособие разработано и подготовлено сотрудниками ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в соответствии с системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Учебное пособие предназначено для кардиологов, терапевтов, радиологов, эндокринологов, а также слушателей циклов повышения квалификации врачей по данным специальностям.

Рубрикация по МКБ-10: Класс IX. Болезни системы кровообращения.

Рецензенты:

Фадеев В.В. - д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, Директор клиники эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, врач-эндокринолог.

Жиров И.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ "НМИЦК им ак. Е.И. Чазова" Минздрава России.

ISBN 978-5-00275-000-9



© ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, 2025

## **Авторы:**

Сергиенко Игорь Владимирович

Д.м.н., профессор кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов лечения, руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, директор Национального общества по изучению атеросклероза

Тюрина Александра Вячеславовна

К.м.н., м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Курочкина Наталья Сергеевна

К.м.н., н.с. лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Зубарева Марина Юрьевна

К.м.н., с.н.с. лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

# Оглавление

<b>1. Распространенность ожирения в России и мире: современное состояние эпидемии .....</b>	<b>6</b>
1.1. Глобальная эпидемия ожирения.....	6
1.2. Распространенность ожирения в России.....	6
1.3. Региональные особенности распространения ожирения.....	7
1.4. Гендерные и возрастные особенности .....	7
1.5. Детское и подростковое ожирение в России .....	7
1.6. Динамика и тенденции развития ожирения в России .....	8
1.7. Международные сравнения и глобальные тренды .....	8
1.8. Социально-экономические факторы .....	8
<b>2. Белая и бурая жировая ткань: структура, функции и терапевтические перспективы .....</b>	<b>9</b>
2.1. Введение.....	9
2.2. Анатомическая и гистологическая характеристика .....	9
2.2.1. Белая жировая ткань (БЖТ).....	9
2.2.2. Бурая жировая ткань (БуЖТ).....	10
2.3. Функциональные различия.....	11
2.3.1. Энергетический метаболизм .....	11
2.3.2. Термогенез .....	12
2.3.3. Бежевые адипоциты и процесс "обурения" .....	13
2.4. Циркадианные нарушения и метаболическое здоровье .....	14
2.6. Воспаление и метаболические нарушения .....	15
2.7. Терапевтические перспективы .....	15
2.7.1. Активация БуЖТ и «обурение» БЖТ.....	15
<b>3. Периваскулярная жировая ткань.....</b>	<b>16</b>
3.1. Характеристики ПВЖТ.....	16
3.2. ПВЖТ и атеросклероз.....	17
<b>4. Висцеральная и париетальная жировая ткань: различия, функции и клиническое значение .....</b>	<b>18</b>
4.1. Основные различия и локализация .....	18
4.2. Метаболические и иммунные функции .....	18
4.2.1. Различия в митохондриальном дыхании .....	18
4.2.2. Механизмы развития инсулинорезистентности.....	18
4.2.3. Специализированные иммунные структуры и клеточные взаимодействия .....	20
4.3. Половые различия в функционировании жировой ткани .....	20
4.4. Связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями .....	21
4.4.1. Связь со смертностью.....	21
<b>5. Адипоцитопатия: суть понятия и клиническая значимость.....</b>	<b>21</b>
5.1. Морфологические изменения в жировой ткани .....	21

5.2.	Молекулярные механизмы: воспаление и липотоксичность .....	22
5.3.	Метаболические и сердечно–сосудистые последствия.....	22
5.4.	Диагностика и современные подходы к лечению .....	22
6.	Адипокиновая кардиомиопатия: современное понимание патогенеза и клинических проявлений.....	23
6.1.	Определение и концептуальные основы.....	23
6.2.	Патогенетические механизмы.....	23
6.2.1.	Адипоцитопатия как основа заболевания .....	23
6.2.2.	Классификация адипокинов по функциональным доменам.....	24
6.3.	Молекулярные механизмы воздействия на миокард .....	24
6.3.1.	Основные адипокины и их эффекты.....	24
6.3.2.	Патологические изменения в миокарде.....	24
7.	Статинотерапия при ожирении: клинические аспекты и плеiotропные эффекты.....	25
7.1.	Введение и актуальность проблемы .....	25
7.2.	Клиническая значимость статинотерапии в контексте «парадокса ожирения» .....	26
7.2.1.	Данные клинических исследований .....	26
7.2.2.	Частота назначения статинов в реальной клинической практике .....	26
7.3.	Молекулярные механизмы действия статинов при ожирении .....	26
7.3.1.	Коррекция липидного обмена.....	26
7.3.2.	Модуляция адипокинового профиля.....	27
7.3.3.	Плейотропные эффекты статинов при ожирении .....	27
7.4.	Клинические рекомендации по применению статинов при ожирении.....	28
7.5.	Принципы персонализации статинотерапии .....	29
8.	Лечение СД 2 типа и ожирения с точки зрения кардиолога: Рекомендации РФ .....	30
8.1.	Целевые показатели лечения .....	30
8.2.	Фармакотерапия .....	31
8.3.	Оценка сердечно-сосудистого риска .....	32
8.4.	Безопасность терапии .....	32
9.	Пиоглитазон в терапии сахарного диабета 2 типа и ожирения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	33
9.1.	Пиоглитазон: механизмы действия и кардиопротективные эффекты .....	33
9.1.1.	Влияние на инсулинорезистентность и метаболизм .....	33
9.1.2.	Перераспределение жировой ткани .....	34
9.2.	Кардиопротективные эффекты: данные клинических исследований .....	34
9.3.	Метаболические эффекты.....	34
9.4.	Профиль безопасности и ограничения применения .....	35
9.4.1.	Управляемые побочные эффекты.....	35
9.4.2.	Сердечная недостаточность.....	35

9.4.3.	Другие аспекты безопасности .....	35
9.5.	Место пиоглитазона в современной терапии .....	36
9.5.1.	Экономическая эффективность.....	36
9.5.2.	Сравнение с современными препаратами.....	36
9.5.3.	Рекомендации по применению.....	36
10.	Ожирение и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.....	37
10.1.	Ожирение как фактор риска vs. маркер риска .....	37
10.2.	Различные подтипы сердечно-сосудистых заболеваний.....	37
10.3.	Патофизиологические механизмы: системное воспаление и дисфункция эндотелия.....	38
10.4.	Роль адипокинов .....	38
10.5.	Изменения жировой ткани при ожирении .....	39
10.6.	Структурные и функциональные изменения сердца .....	39
10.7.	Абдоминальное ожирение и рецидивы атеросклеротических событий.....	39
11.	Агонисты рецепторов ГПП-1 (Лираглутид, Семаглутид) и улучшение прогноза сердечно-сосудистых заболеваний: взгляд через призму ожирения .....	41
11.1.	Механизмы кардиопротекции агонистов ГПП-1 в контексте ожирения .....	41
11.2.	Лираглутид: клинические данные и механизмы действия .....	42
11.2.1.	Результаты исследования LEADER .....	42
11.2.2.	Механизмы действия лираглутида.....	42
11.3.	Семаглутид: расширение доказательной базы .....	42
11.3.1.	Результаты исследования SUSTAIN-6 .....	42
11.3.2.	Прорывные результаты исследования SELECT: семаглутид при ожирении без диабета .....	43
11.4.	Мета-анализы: подтверждение классового эффекта .....	43
11.5.	Механизмы кардиопротекции: интеграция метаболических и сосудистых эффектов .....	43
12.	Агонисты рецепторов ГИП (твинкретины) в кардиологии: Комплексный анализ новой терапевтической стратегии.....	44
12.1.	Кардиоваскулярные эффекты.....	45
12.1.1.	Влияние на традиционные факторы риска .....	45
12.1.2.	Противовоспалительные эффекты.....	45
12.2.	Доказательная база по кардиоваскулярным исходам.....	46
12.2.1.	Революционные результаты SURPASS-CVOT .....	46
12.2.2.	Метаанализ программы SURPASS .....	47
12.3.	Сравнительная эффективность с агонистами рецепторов ГПП-1.....	47
12.4.	Профиль безопасности.....	47
12.5.	Механизмы кардиопротекции.....	48
12.6.	Клинические рекомендации и практическое применение .....	52
12.7.	Перспективы развития и будущие направления .....	52

<b>13. Влияние агонистов рецепторов ГПП-1 на соотношение белой и бурой жировой ткани</b>	<b>53</b>
13.1 Современные подходы к диагностике НАЖБП и визуализации жировой ткани .....	53
13.2 Агонисты рецепторов ГПП-1 в стратегии снижения кардиометаболического риска: фокус на ремоделирование жировой ткани .....	53
13.3 Методология магнитно-резонансной спектроскопии для количественной оценки распределения жировой ткани .....	54
13.4. Дизайн и результаты исследования.....	57
<b>Заключение.....</b>	<b>59</b>
<b>Тестовые задания для усвоения материала .....</b>	<b>60</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>63</b>

## **1. Распространенность ожирения в России и мире: современное состояние эпидемии**

### **1.1. Глобальная эпидемия ожирения**

Ожирение признано Всемирной организацией здравоохранения одной из основных угроз общественному здоровью XXI века. По данным международных исследований, глобальная распространенность ожирения утроилась с 1975 года [1, 2]. Распространенность ожирения увеличилась с 4,6% в 1980 году до 14,0% в 2019 году [1].

Согласно данным Глобального исследования бремени болезней (Global Burden of Disease Study), распространенность ожирения значительно варьируется между регионами мира. Наиболее высокие показатели отмечаются в Северной Америке и Европе, где распространенность достигла 22,4% и 20% соответственно в 2019 году [1]. США лидируют по распространенности ожирения с показателем 32%, за ними следует Мексика с 25% [1].

Сравнительный анализ демонстрирует прямую связь между социально-экономическим развитием стран и распространенностью детского ожирения: в США показатели составляют 11,1% (ожирение) и 14,3% (избыточный вес), что значительно выше, чем в России (6,0% и 10,0%) и особенно в Китае, где эти значения являются самыми низкими – 3,6% и 3,4% соответственно [3].

### **1.2. Распространенность ожирения в России**

#### **Общенациональные показатели взрослого населения**

Российская Федерация характеризуется высокими показателями распространенности ожирения среди взрослого населения. По данным крупномасштабного исследования 2018 года, охватившего 76 960 человек во всех субъектах РФ, только 34,4% взрослого населения имели нормальные величины индекса массы тела [4]. Избыточная масса тела, включая ожирение, была выявлена у 66,1%

мужчин и у 63,0% женщин, а ожирение диагностировано у 18,8% мужчин и у 27,4% женщин [4].

Результаты другого масштабного исследования подтверждают серьезность ситуации: выборочные исследования в России показывают, что не менее 30% трудоспособного населения страны имеют избыточную массу тела и 25% – ожирение [5].

### **1.3. Региональные особенности распространения ожирения**

Анализ данных по федеральным округам выявляет значительную региональную вариабельность. Наиболее высокая распространенность ожирения среди взрослого населения отмечается в Сибирском и Уральском федеральных округах, составляя 27,9% и 26,7% соответственно. Наименьшие показатели зафиксированы в Северо-Кавказском федеральном округе [4].

Важно отметить, что частота ожирения значительно выше среди сельских жителей по сравнению с городскими. Распространенность ожирения в городских и сельских населенных пунктах снижается с увеличением численности населения [4].

### **1.4. Гендерные и возрастные особенности**

Гендерный анализ демонстрирует более высокую распространенность ожирения среди женщин. Индекс массы тела сельских женщин на 1,2 кг/м<sup>2</sup> выше, чем городских, что отражает более высокие значения средней массы тела. Частота ожирения среди женщин с высшим образованием значительно ниже (в 1,7-1,8 раза), чем среди женщин с более низким уровнем образования. Возрастная динамика показывает линейное увеличение частоты ожирения у мужчин с возрастом с 19 до 65 лет, затем наблюдается снижение в возрастной группе старше 70 лет. У женщин частота ожирения медленно увеличивается с 19 до 40 лет, затем происходит быстрый рост до 65 лет [4].

### **1.5. Детское и подростковое ожирение в России**

Систематический обзор и мета-анализ, охвативший 355 905 детей и подростков в возрасте от 1 до 19 лет в России и странах ближнего зарубежья, показал, что избыточная масса тела и ожирение регистрировались у 25,3% участников исследований [6]. Распространенность избыточной массы тела варьировала от 3,9% до 29,1%, а ожирения – от 1,2% до 25,3% в различных группах детей. У детей дошкольного возраста (от 1 до 7 лет) ожирение регистрировалось реже, чем у школьников (от 8 до 19 лет), и чаще отмечалось у мальчиков, чем у девочек [6].

Анализ распространенности подросткового ожирения в Российской Федерации в 2012-2018 годах показал значительные региональные различия и подтверждает актуальность проблемы для молодого поколения [7].

## 1.6. Динамика и тенденции развития ожирения в России

Сравнительный анализ данных за период 2012-2018 годов показал неоднозначные тенденции. Установлен прирост распространенности избыточной массы тела у мужчин на 10,2%, у женщин на 6,2%. В целом частота избыточной массы тела увеличилась на 7,8%, составив 40,3%. При этом частота ожирения у мужчин увеличилась на 0,9%, тогда как у женщин снизилась на 3,3%. В итоге по всей популяции взрослых частота ожирения снизилась на 1,4% [4].

Исследование динамики распространенности ожирения в России с конца XX века показывает, что рост распространенности ожирения в мире и накопленные научные данные побудили ВОЗ объявить ожирение глобальной пандемией. По данным 2015 года, 603,7 миллионов взрослых и 107,7 миллионов детей по всему миру страдали ожирением [8].

## 1.7. Международные сравнения и глобальные тренды

Современные масштабные исследования подтверждают тревожную глобальную тенденцию роста ожирения. Систематический обзор данных 13,2 миллионов человек выявил четкие глобальные и региональные тренды распространенности центрального ожирения [9], а результаты другого масштабного исследования, охватившего 222 миллиона детей, подростков и взрослых из 200 стран за период с 1990 по 2022 год, убедительно доказывают продолжающийся рост эпидемии ожирения во всем мире [10]. В этом контексте Россия занимает одно из ведущих мест в европейском регионе, входя в число стран с наиболее высокой распространенностью данного состояния, которая среди взрослого населения достигает 15,9% согласно международной статистике [1].

**Таблица 1. Распространённость ожирения в РФ и в мире**

Регион/страна	Взрослые (%)	Дети (%)	Источники
Россия	18–36	4,5–8,4	[8], [11], [4], [12]
Европа (среднее)	14–30	5–10	[1], [10], [13]
США	30–40	11	[10], [13]
Азия (Китай, Индия)	3–10	2–6	[10], [13]

## 1.8. Социально-экономические факторы

Анализ зависимости от уровня дохода показывает сложную картину. Частота избыточной массы тела увеличивается с ростом среднедушевых доходов домохозяйств, в то время как частота ожирения увеличивается с 1-го до 3-го квинтиля доходов, снижаясь в 4-м и 5-м квинтилях. Для мужчин зависимость ИМТ от дохода домохозяйств почти

прямолинейная, тогда как для женщин выявлено снижение ИМТ только в 5-м квинтиле доходов [4].

## **Заключение**

Ожирение представляет серьезную проблему общественного здравоохранения как в России, так и в мире. Российские показатели распространенности ожирения (26,9%) превышают европейские стандарты и демонстрируют устойчивую тенденцию к росту. Региональные различия, гендерные и возрастные особенности распространенности ожирения в России требуют дифференцированного подхода к разработке профилактических программ. Необходимость комплексных мер по борьбе с эпидемией ожирения становится все более актуальной в контексте глобальных трендов и национальных особенностей распространения данного заболевания.

## **2. Белая и бурая жировая ткань: структура, функции и терапевтические перспективы**

### **2.1. Введение**

Жировая ткань млекопитающих представляет собой высокоактивный эндокринный орган, традиционно классифицируемый на три основных типа – белую, бурую и бежевую жировую ткань, что обусловлено различиями в их функциях, морфологии, уровне васкуляризации и клеточной структуре [14]. При этом белая и бурая жировые ткани, являющиеся универсальными компонентами организма млекопитающих, выступают в роли ключевых антагонистов в регуляции энергетического метаболизма [15].

### **2.2. Анатомическая и гистологическая характеристика**

#### **2.2.1. Белая жировая ткань (БЖТ)**

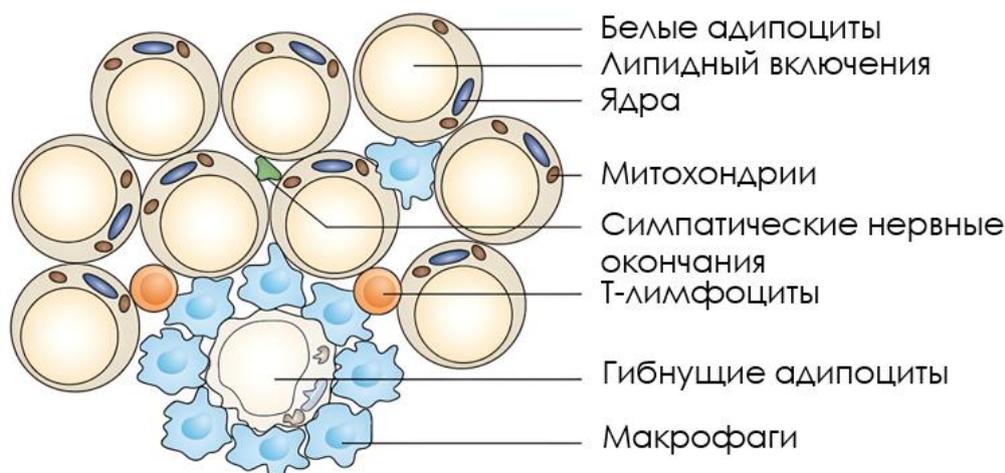
Белая жировая ткань, отличающаяся белой или желтоватой окраской, а также сравнительно низкой степенью васкуляризации и иннервации в сопоставлении с бурой тканью состоит из унилокулярных адипоцитов, размер которых варьируется от 20 до 200 мкм [14]. Ключевым морфологическим признаком этих клеток является наличие единственной крупной липидной капли, диаметр которой нередко превышает 50 мкм [16]. Сферическая форма белых адипоцитов, чей диаметр составляет от 30 до 70 мкм в зависимости от анатомической локализации депо, обеспечивает максимальное накопление объема при минимальном занимаемом пространстве, при этом липидная капля занимает практически всю внутриклеточную полость, оттесняя цитоплазму и ядро к периферии в виде тонкого ободка [17] (**рисунок 1**).

### 2.2.2. Бурая жировая ткань (БуЖТ)

Бурый цвет бурой жировой ткани обусловлен двумя ключевыми факторами: обильной васкуляризацией и высоким содержанием митохондрий. По сравнению с белой жировой тканью, бурая обладает гораздо более развитой сетью капилляров, а ее клетки на ультраструктурном уровне плотно заполнены митохондриями, которые содержат окрашенные цитохромы. Именно это сочетание разветвленного сосудистого русла и плотно упакованных митохондрий и придает ткани характерную бурю окраску [18] (рисунок 1).

Клетки бурой жировой ткани являются мультилокулярными, то есть содержат несколько липидных вакуолей, представленных в виде множественных мелких капель. Эти полигональные адипоциты, имеющие центрально расположенное ядро, характеризуются высоким содержанием крупных митохондрий с плотно упакованными кристами, а их размер составляет от 15 до 50 мкм [14]. По сравнению с белыми адипоцитами бурые клетки имеют меньшие размеры, в диапазоне от 20 до 40 мкм [19] (рисунок 1).

#### Белая жировая ткань



#### Бурая жировая ткань

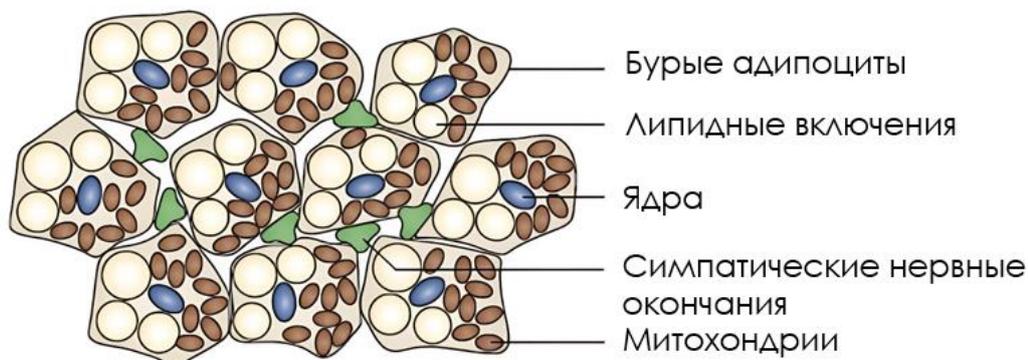
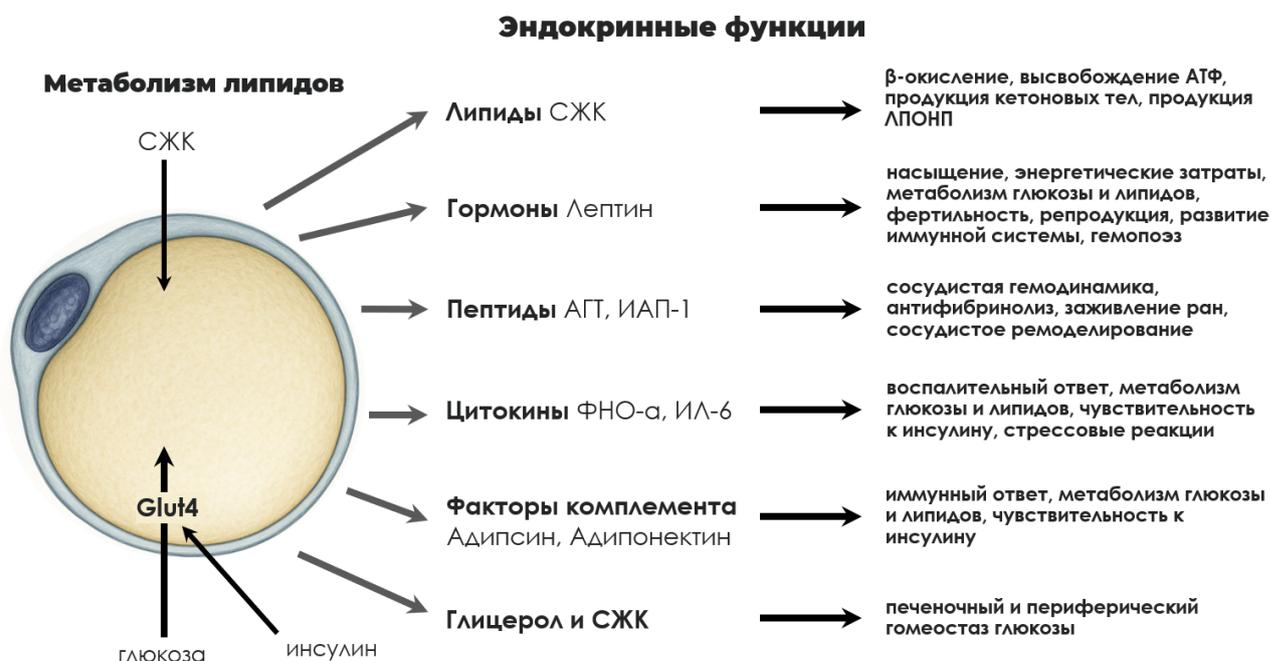


Рисунок 1. Структурные различия белой и бурой жировой ткани.

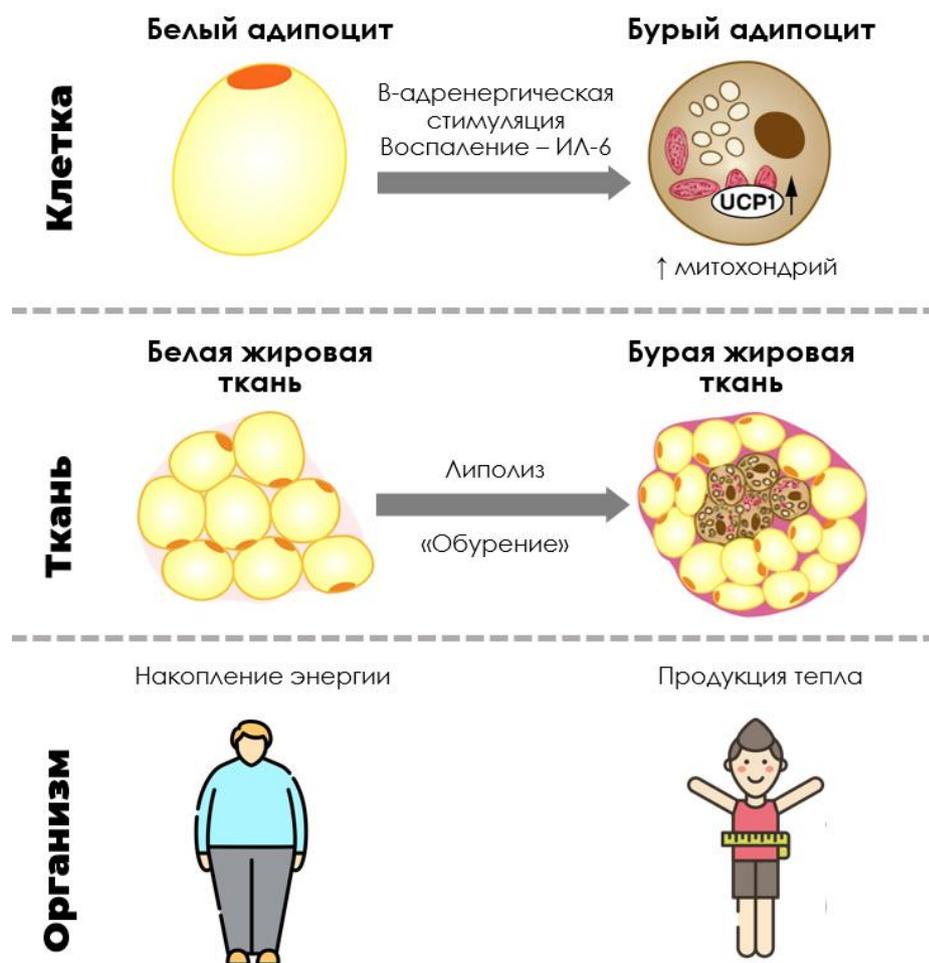
## 2.3. Функциональные различия

### 2.3.1. Энергетический метаболизм

Ключевой функциональной особенностью белых адипоцитов является аккумуляция избыточной энергии в виде липидов с последующей их мобилизацией для обеспечения метаболических потребностей других тканей в условиях энергетического дефицита [20] (рисунок 2). Белая жировая ткань в целом реализует многоплановые функции, включая энергетическое депонирование, эндокринную секрецию, формирование тканевой архитектуры и модуляцию иммунных процессов [21] (рисунок 1). В противоположность этому, бурые адипоциты утилизируют запасенные липиды преимущественно в качестве субстрата для генерации химической энергии, преобразуемой в тепловую в процессе термогенеза [22], что обуславливает принципиальное функциональное различие между тканями: если белая жировая ткань специализируется на сохранении энергии, то бурая реализует терморегуляторную функцию через активное выделение тепла [14] (рисунок 3).



**Рисунок 2. Важнейшие функции адипоцита (белая жировая ткань)** Адипоциты играют ключевую роль в липидном и углеводном обмене. Свободные жирные кислоты (СЖК), являющиеся основным источником энергии, накапливаются в адипоцитах в виде триглицеридов (ТГ) и затем высвобождаются в форме СЖК и глицерола в ответ на энергетические потребности других тканей. СЖК дополнительно регулируют гомеостаз глюкозы в других тканях. Адипоциты утилизируют глюкозу для синтеза ТГ посредством Glut4 – трансмембранного транспортного белка, продуцируемого жировыми клетками. Эндокринные функции включают продукцию и секрецию пептидов, в том числе лептина, ангиотензиногена (АГТ), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), адипонектина и адипсина. (Адаптировано из Morrison RF, Farmer SR. J Nutr 2000;130:3116S-21S.)

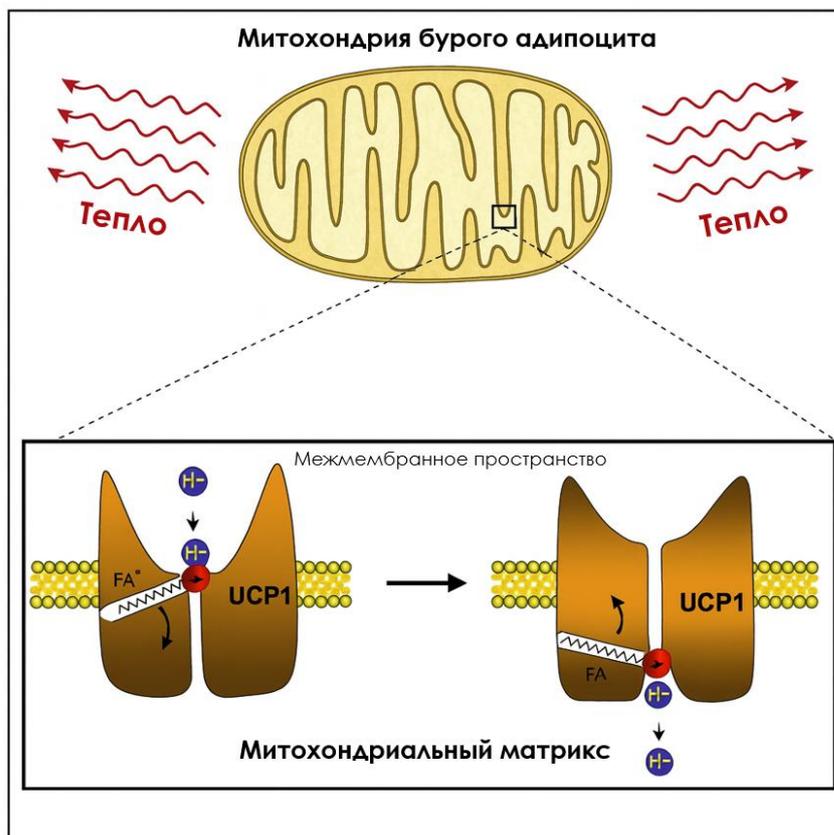


**Рисунок 3.** Схема иллюстрирует процесс трансформации белых адипоцитов в бурые на трех уровнях организации. На клеточном уровне белый адипоцит с одной крупной жировой каплей под воздействием  $\beta$ -адренергической стимуляции и воспаления (ИЛ-6) превращается в бурый адипоцит с множественными мелкими жировыми каплями, увеличенным количеством митохондрий и экспрессией белка UCP1. На тканевом уровне белая жировая ткань, предназначенная для накопления энергии, через процессы липолиза подвергается "обурению" и трансформируется в бурую жировую ткань, специализирующуюся на производстве тепла. На уровне целого организма это проявляется переходом от состояния накопления энергии (избыточный вес) к активной продукции тепла и поддержанию терморегуляции, что имеет ключевое значение для метаболизма и борьбы с ожирением.

### 2.3.2. Термогенез

Бурая жировая ткань представляет собой термогенную ткань, играющую ключевую роль в регуляции температуры тела посредством термогенеза, и состоит из мультилокулярных бурых адипоцитов, характеризующихся высоким содержанием митохондрий и повышенной экспрессией гена, кодирующего разобщающий белок 1 (UCP1 или термогенин) [21]. Белок UCP-1 опосредует основную физиологическую

функцию этой ткани - преобразование энергии пищи в тепловую [15]. Термогенная функция бурой жировой ткани обеспечивается разобщением окислительного фосфорилирования в митохондриях посредством UCP1, что предотвращает образование АТФ и приводит к высвобождению энергии преимущественно в тепловой форме, причем данный процесс находится под прямым контролем симпатической нервной системы [21] (рисунок 4).



**Рисунок 4.** На рисунке представлен механизм термогенеза в митохондриях бурой жировой ткани через модель "fatty acid shuttling" UCP1-зависимой протонной утечки. Жирные кислоты активируют разобщающий белок UCP1 во внутренней митохондриальной мембране бурых адипоцитов, изменяя его конформацию и открывая протонный канал, через который протоны из межмембранного пространства проходят непосредственно в митохондриальный матрикс, минуя АТФ-синтазу, что приводит к рассеиванию энергии протонного градиента в виде тепла и обеспечивает несократительный термогенез в бурой жировой ткани. (*Несократительный термогенез* – выработка тепла, осуществляемая за счёт метаболических процессов, а не мышечных сокращений).

### 2.3.3. Бежевые адипоциты и процесс "обурения"

В последние годы были идентифицированы адипоциты, обладающие морфологическим и функциональным сходством с бурыми жировыми клетками - бежевые адипоциты, характеризующиеся специфической окраской и экспрессией UCP1, индуцируемой под воздействием специфических стимулов, таких как холодовая экспозиция, физическая активность или гормональные влияния, и способные

формироваться в типичных депо белой жировой ткани, в связи с чем они получили названия «бежевых» адипоцитов [23]. В базальных условиях бежевые адипоциты демонстрируют молекулярно-маркерный профиль, близкий к белым адипоцитам, однако в процессе трансдифференцировки приобретают экспрессионные характеристики, свойственные бурым адипоцитам, что сопровождается переходом к термогенному паттерну метаболизма, отражающему повышенные энергозатраты и потребление кислорода [24]. Изучение процессов формирования бежевой жировой ткани, известного как «обурение» белого жира, приобрело особую актуальность в контексте исследований метаболизма и диабетологии, что обусловлено ее благотворным влиянием на энергетический обмен организма и способностью рекрутироваться в зрелом возрасте [25].

#### **2.4. Циркадианные нарушения и метаболическое здоровье**

Белая и бурая жировая ткань представляет собой высокодинамичный орган, способный предвосхищать и адаптироваться к изменениям окружающей среды, причем циркадианная система времени играет ключевую роль в этой антиципаторной функции, что объясняет, почему нарушения циркадианных ритмов, характерные для современного общества, повышают риск кардиометаболических заболеваний [26].

Циркадианная регуляция является фундаментальной для функционирования обеих типов жировой ткани, которые работают ритмично благодаря наличию внутренних циркадианных осцилляторов в их клетках, использующих транскрипционно-трансляционные петли обратной связи с участием основных часовых генов [27]. Значительная доля транскриптома жировых тканей демонстрирует циркадианную ритмичность - примерно 2% генов в белой жировой ткани человека при строгих условиях анализа и до 40% экспрессируемых генов в бурой жировой ткани мыши в нормальных условиях, что влияет на метаболические процессы, клеточную пролиферацию и экспансию жировой ткани [28].

Нарушения циркадианных ритмов, такие как посменная работа, нерегулярное питание или воздействие искусственного света в ночное время, ассоциированы с развитием инсулинорезистентности в белой жировой ткани и снижением секреции инсулина поджелудочной железой, что в совокупности повышает риск развития сахарного диабета 2 типа [28]. При этом ограниченное по времени питание, синхронизированное с циркадианными фазами, способно смягчить негативные метаболические последствия десинхроноза, что подчеркивает важность как внешних (время приема пищи, световое воздействие), так и внутренних (основные часовые гены, гормональные циклы) факторов для поддержания метаболического здоровья [29].

#### **2.5. Жировая ткань и углеводный обмен**

Бурая и бежевая жировые ткани демонстрируют существенное влияние на гомеостаз глюкозы, чувствительность к инсулину и метаболизм липидов - ключевые патогенетические факторы развития сахарного диабета 2 типа [30]. Физиологическая роль

бурой жировой ткани заключается в активном захвате глюкозы и липидов из кровотока, что способствует их клиренсу и снижает нагрузку на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, улучшая их функциональное состояние, о чем свидетельствует более низкий уровень глюкозы натощак у лиц с детектируемой активной бурой жировой тканью по сравнению с теми, у кого она отсутствует [31]. Крупномасштабное ретроспективное исследование с участием более 52 000 пациентов подтвердило, что наличие бурой жировой ткани ассоциировано со значительным снижением риска развития кардиометаболических заболеваний, демонстрируя независимую обратную корреляцию с вероятностью возникновения сахарного диабета 2 типа, дислипидемии, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных патологий, застойной сердечной недостаточности и артериальной гипертензии [32]. Статистический анализ выявил достоверно более низкую распространенность сахарного диабета 2 типа (4,6% против 9,5%,  $p < 0,001$ ) и дислипидемии (18,9% против 22,2%,  $p < 0,001$ ) среди лиц с бурой жировой тканью, причем аналогичная закономерность наблюдалась для сердечно-сосудистых патологий, включая фибрилляцию/трепетание предсердий (2,8% против 3,6%,  $p < 0,01$ ), ишемическую болезнь сердца (3,1% против 4,9%,  $p < 0,001$ ), цереброваскулярные заболевания (2,1% против 2,8%,  $p < 0,01$ ), застойную сердечную недостаточность (1,0% против 2,0%,  $p < 0,001$ ) и артериальную гипертензию (26,7% против 30,7%,  $p < 0,001$ ) [32].

## **2.6. Воспаление и метаболические нарушения**

Воспалительные процессы в бурой и бежевой жировой ткани имеют ключевое патогенетическое значение в развитии ожирения и сопутствующих метаболических нарушений, причем при ожирении наблюдается функциональное подавление и развитие воспаления в данных типах жировой ткани, что существенно усугубляет метаболическую дисфункцию. Патологический процесс характеризуется инфильтрацией ткани иммунными клетками, преимущественно макрофагами, на фоне повышенной секреции провоспалительных цитокинов [33].

## **2.7. Терапевтические перспективы**

### **2.7.1. Активация БуЖТ и «обурение» БЖТ**

Мощный термогенный потенциал бурой жировой ткани, проявляющийся в её способности рассеивать энергию в процессе адаптивного термогенеза, делает её перспективной терапевтической мишенью для коррекции ожирения и ассоциированных метаболических нарушений [34]. Терапевтические подходы включают три основных стратегии: увеличение объёма бурой жировой ткани, индукцию процесса "обурения" белой жировой ткани с рекрутированием бежевых адипоцитов и усиление функциональной активности существующих бурых адипоцитов через модуляцию утилизации энергетических субстратов [34]. Для реализации этих стратегий применяются различные методы, включая холодное воздействие как классический активатор термогенеза через симпатическую нервную систему с высвобождением норадреналина,

стимулирующего UCP1; физические нагрузки, индуцирующие обурение через секрецию миокинов и катехоламинов; диетические интервенции (интермиттирующее голодание, ограничение калорийности); применение биологически активных соединений натурального происхождения и трансплантацию бурой жировой ткани [34].

### **Выводы и будущие направления**

Белые и бурые жировые ткани представляют собой сложные высокодинамичные органы с различными, но взаимодополняющими функциями в поддержании энергетического баланса организма. Белая жировая ткань выполняет роль основного депо энергии и эндокринного регулятора, тогда как бурая жировая ткань специализируется на термогенной функции и расходовании энергии. Значительный научный интерес представляет феномен трансдифференцировки белых адипоцитов в бежевые («обурение»), открывающий новые перспективы в разработке терапевтических стратегий против ожирения и метаболических заболеваний.

### **3. Периваскулярная жировая ткань**

Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) – это тип жировой ткани, которая окружает кровеносные сосуды. По своим характеристикам ПВЖТ напоминает как БуЖТ, так и БЖТ, является активным компонентом стенок кровеносных сосудов и участвует в сосудистом гомеостазе. Проведены всесторонние исследования связи между ПВЖТ и атеросклерозом, которые проливают свет на про- и антиатерогенные эффекты ПВЖТ и её потенциальное значение в качестве возможной терапевтической мишени.

#### **3.1. Характеристики ПВЖТ**

Хотя окружающая сосуды жировая ткань в изобилии встречается как у животных, так и человека, её долгое время игнорировали. В 1991 году Soltis и Cassis определили ПВЖТ и её влияние на гладкую мускулатуру аорты крыс. В 2001 году Okamoto et al. сообщили о проникновении лейкоцитов в периваскулярный жировой слой в ответ на повреждение коронарных артерий после ангиопластики, предположив, что воспаление ПВЖТ может быть связано с ССЗ.

Современные данные показывают, что ПВЖТ в грудной аорте больше похожа на БуЖТ, тогда как ПВЖТ в брюшной аорте напоминает фенотипы как БЖТ, так и БуЖТ и представляет собой бежевую жировую ткань. Артерии меньшего диаметра окружены БЖТ-подобной ПВЖТ. У человека коронарные артерии с обильным окружением ПВЖТ в наибольшей степени подвержены развитию атеросклерозу. Однако у мышей отсутствует ПВЖТ в области коронарных артерий. Интересно, что коронарные артерии мышей устойчивы к развитию атеросклероза; таким образом, существование ПВЖТ может быть связано с развитием атеросклероза. Однако на возникновение и развитие атеросклероза влияет множество факторов, определяющих сосудистую восприимчивость к факторам сердечно-сосудистого риска. В действительности, различные сегменты аорты

дифференцируются из различных источников, и, таким образом, неясно, связана ли восприимчивость артерии к атеросклерозу с её происхождением.

Адиipoциты в классической БЖТ, такой как подкожная, могут дифференцироваться из мезенхимальных стволовых клеток (MSC) в периваскулярных областях. Tang et al. показали, что большинство постнатальных белых адиipoцитов возникает из клеточных линий, пренатально экспрессирующих рецептор- $\gamma$ , активируемый пролифератором пероксисом (PPAR- $\gamma$ ), которые расположены в стромальной части сосудистого русла. Несмотря на то, что ПВЖТ имеет много общих биохимических и морфологических признаков с классическими бурыми или белыми адиipoцитами, неизвестно, происходят ли адиipoциты в ПВЖТ из предшественников в БЖТ или БуЖТ.

Результаты проведённых исследований, концентрировавшихся на характеристиках ПВЖТ, свидетельствуют о том, что ПВЖТ является активным компонентом стенки кровеносных сосудов и способствует сосудистому гомеостазу, вырабатывая ряд биологически активных молекул, включая адиipoкины (например, лептин, адипонектин, оментин, висфатин, резистин, апелин), цитокины/хемокины (например, IL-6; TNF- $\alpha$ ; моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1)), газообразные молекулы (например, оксид азота (NO), и сероводород, H<sub>2</sub>S), простаглицлин, ангиотензин-1-7 (Ang 1-7), Ангиотензин II, метилпальмитат и ROS. Таким образом, биоактивные факторы, вырабатываемые ПВЖТ, координированно способствуют регуляции сосудистого тонуса. Образованные в ПВЖТ факторы релаксации, такие как адипонектин, NO, H<sub>2</sub>S, простаглицлин, Ang 1-7 и метилпальмитат могут способствовать расширению кровеносных сосудов путем воздействия на среднюю и внутреннюю оболочки кровеносных сосудов, в то время как сократительные факторы, вырабатываемые в ПВЖТ, такие, как Ангиотензин II, ROS и другие, могут вызывать сужение кровеносных сосудов; таким образом, ПВЖТ активно участвует в регуляции артериального давления (АД). Циркадный ритм является одним из основных физиологических регуляторов АД и контролируется супрахиазматическим ядром посредством координированной экспрессии генов циркадных часов в соответствии со световыми циклами. Недавно стало известно, что гены циркадных часов экспрессируются в ПВЖТ и контролируют локальную продукцию Ангиотензин II, тем самым предполагая, что ПВЖТ участвует в циркадной регуляции АД.

### **3.2. ПВЖТ и атеросклероз**

Атеросклероз – прогрессирующее хроническое заболевание, которое характеризуется дисфункцией эндотелия, отложением липидов и воспалительной инфильтрацией. Хорошо известно, что эндотелиальная дисфункция/повреждение, стимулированные механической нагрузкой, являются начальной стадией развития атеросклероза. Поэтому АСБ чаще всего обнаруживаются в местах бифуркации аорты/артерий. Данные, свидетельствующие о том, что адгезия воспалительных клеток на дисфункциональном эндотелии вызывает накопление ХС в стенке артерии, подтверждают теорию развития атеросклероза «изнутри наружу». АСБ возникает и прогрессирует в слое неоинтимы с интактной внутренней

эластической мембраной, а бляшки практически не встречаются в медиальном и адвентициальном слоях. Однако функция эндотелия кровеносных сосудов постепенно ухудшается при ожирении. Quesada et al. было показано, что медиаторы воспаления, образующиеся в ПВЖТ, могут оказывать негативный эффект на формирование и стабильность АСБ. Интересны данные о том, что ПВЖТ может оказывать защитное влияние при эндотелиальной дисфункции у мышей с ГХС вследствие дефицита рецепторов к липопротеидам низкой плотности, тем самым указывая на то, что некоторые факторы, связанные с ПВЖТ, могут быть вовлечены в регуляцию эндотелиальной функции. Таким образом, ПВЖТ может активно влиять на развитие атеросклероза «снаружи внутрь».

#### **4. Висцеральная и париетальная жировая ткань: различия, функции и клиническое значение**

##### **4.1. Основные различия и локализация**

Принципиальное разграничение висцеральной (VAT, visceral adipose tissue) и подкожной (SAT, subcutaneous adipose tissue) жировой ткани имеет фундаментальное значение для понимания патогенеза метаболических заболеваний, поскольку висцеральная жировая ткань, расположенная в брюшной полости вокруг внутренних органов, демонстрирует гораздо более интенсивное участие в метаболических процессах по сравнению с подкожной жировой тканью [35]. Висцеральные адипоциты, в отличие от подкожных, характеризуются большими размерами, повышенной метаболической активностью и выраженной склонностью к развитию инсулинорезистентности.

##### **4.2. Метаболические и иммунные функции**

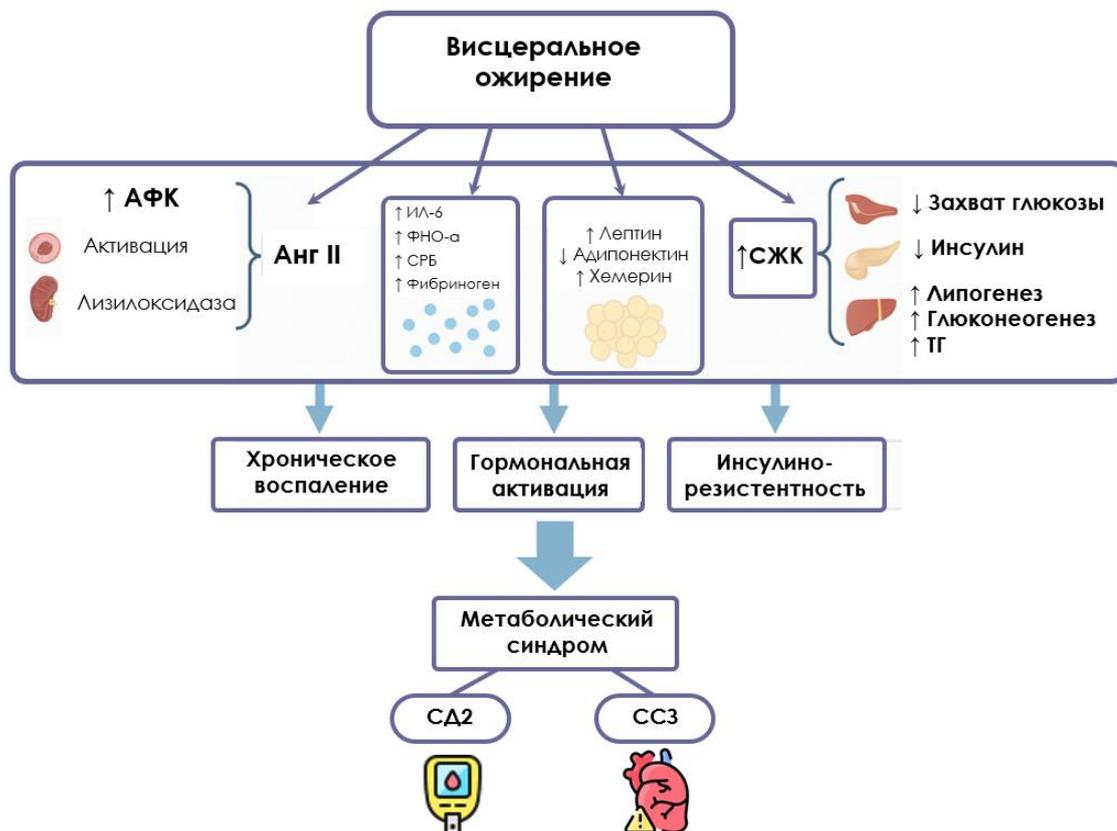
###### **4.2.1. Различия в митохондриальном дыхании**

Фундаментальное исследование выявило, что у лиц с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) митохондриальное дыхание значительно снижено именно в VAT, но не в SAT. Максимальная скорость митохондриального дыхания в VAT была на 30–33% ниже по сравнению с контрольной группой, в то время как в SAT подобных изменений не наблюдалось [36]. Данное снижение ассоциировалось с пониженной инсулиновой чувствительностью ткани и повышенной экспрессией маркеров воспаления, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и макрофагальный маркер CD68 [37].

###### **4.2.2. Механизмы развития инсулинорезистентности**

Согласно данным молекулярного моделирования, инсулинорезистентность в VAT инициируется воспалительными цитокинами (TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ ), а в дальнейшем поддерживается внутриклеточной сигнализацией через церамиды [38]. В скелетных мышцах избыток FFA, поступающих из VAT, метаболизируется в соединения, непосредственно ответственные за инсулинорезистентность: длинноцепочечные ацил-

КоА (LCACoAs), церамиды и диацилглицеролы. LCACoAs ингибируют гексокиназы и активируют протеинкиназу С, способствуя накоплению диацилглицеролов, которые нарушают функцию пути IRS-1 через сериновое фосфорилирование. Церамиды, в свою очередь, снижают тирозиновое фосфорилирование IRS-1 и ингибируют фосфорилирование протеинкиназы В, что в конечном итоге приводит к снижению транслокации GLUT4 и поглощения глюкозы мышцами [39] (рисунок 5).



**Рисунок 5.** Схема демонстрирует патофизиологические механизмы осложнений висцерального ожирения: 1) активация ренин-ангиотензиновой системы с повышением уровня ангиотензина II (Анг II), что запускает каскад провоспалительных реакций с активацией лизилоксидазы и увеличением продукции активных форм кислорода (АФК); 2) развитие хронического воспаления, характеризующегося повышением концентрации ключевых маркеров - интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена; 3) гормональная дисрегуляция с увеличением секреции лептина и хемерина при одновременном снижении продукции адипонектина; 4) формирование инсулинорезистентности, обусловленное повышением уровня свободных жирных кислот (СЖК), что приводит к нарушению захвата глюкозы, изменению секреции инсулина, активации липогенеза и глюконеогенеза, а также накоплению триглицеридов (ТГ), при этом конечным результатом взаимодействия всех перечисленных механизмов является развитие метаболического синдрома, который служит основой для формирования сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

### 4.2.3. Специализированные иммунные структуры и клеточные взаимодействия

Висцеральная жировая ткань обладает уникальной иммунной архитектурой, ключевыми элементами которой являются жир-ассоциированные лимфоидные кластеры (FALC), мезенхимальные стромальные клетки (V-mSCs) и дендритные клетки. FALC, расположенные под мезотелием, содержат преимущественно В-клетки, включая В1-клетки, секретирующие естественные антитела IgM. При ожирении баланс смещается в сторону провоспалительных В2-клеток, усугубляя инсулинорезистентность [40]. Мезенхимальные стромальные клетки подразделяются на адипогенные (Adipo-V-mSCs) и иммунорегуляторные (ImmunoReg-V-mSCs), последние являются основным источником IL-33, критического для поддержания регуляторных Т-клеток и иммунного гомеостаза. При ожирении функция V-mSCs нарушается, что ведет к хроническому воспалению [41]. Дендритные клетки взаимодействуют с адипоцитами через пути Wnt/ $\beta$ -катенин и PPAR $\gamma$ : активация первого в sDC1-клетках индуцирует противовоспалительный IL-10, а экспрессия PPAR $\gamma$  в sDC2 подавляет их активацию, совместно поддерживая противовоспалительную среду в VAT [42].

### 4.3. Половые различия в функционировании жировой ткани

Наблюдаются выраженные половые различия в регуляции VAT. У самцов она обогащена регуляторными Т-клетками с уникальным фенотипом, характеризующимся высокой экспрессией рецептора к IL-33 (ST2), KLRG1, CCR2 и продукцией IL-10. Эти различия отсутствуют у самок и специфичны именно для висцерального депо [43]. Андрогены способствуют формированию специализированной ниши в VAT с IL-33-продуцирующими стромальными клетками, что обеспечивает локальную экспансию и функциональное созревание Treg. В противоположность этому, эстрогены ограничивают воспаление и экспансию Treg в VAT, способствуя накоплению метаболически здорового подкожного жира и препятствуя разрастанию висцерального депо [44] (рисунок 6).

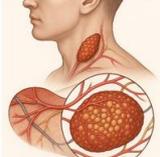
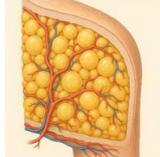
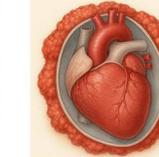
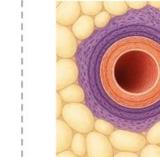
					
<b>Бурая жировая ткань (БуЖТ):</b>	<b>Подкожная жировая ткань (ПЖТ):</b>	<b>Висцеральная жировая ткань (ВЖТ):</b>	<b>Межмышечная жировая ткань (МЖТ):</b>	<b>Пери- и эпикардальная жировая ткань (ПКЖТ и ЭКЖТ)</b>	<b>Периваскулярная жировая ткань (МЖТ):</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Главным образом участвует в производстве тепла</li><li>• У ♀ больше масса БуЖТ и термогенной активности, чем у ♂</li><li>• Высокая активность БуЖТ снижает сердечно-сосудистые риски</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Накопление энергии</li><li>• Преобладает над висцеральной ЖТ у ♀ и содержит больше рецепторов эстрогена и прогестерона, чем у ♂</li><li>• Коррелирует с уровнем адипонектина в сыворотке крови с более сильной корреляцией у женщин, чем у ♂</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Защитный слой для внутренних органов</li><li>• У ♂ больше массы ВЖТ и больше андрогенных рецепторов, чем у ♀</li><li>• Более вредна для сосудистого здоровья у ♀, чем у ♂</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Снабжает мышцы энергией</li><li>• Критически важна для чувствительности к инсулину</li><li>• Больше накапливается как эктолипический жир у тучных ♂, чем у ♀. Более вредна для сосудистого здоровья у ♂, чем у ♀</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ПКЖТ и ЭКЖТ регулируют сокращение и расслабление сердца и коронарных артерий</li><li>• Увеличивает риск ИБС при ожирении</li><li>• Увеличивает риск коронарного кальциноза у пожилых ♀ в постменопаузе больше, чем у пожилых ♂</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ПВЖТ взаимодействует с подлежащими кровеносными сосудами для контроля вазоконстрикции и вазодилатации</li><li>• Увеличивает сосудистое сокращение и АГ при ожирении</li><li>• Более высокий риск дисфункции ПВЖТ у ♀ в менопаузе по сравнению с ♂</li></ul>

Рисунок 6. Половые различия в функционировании различных типов жировой ткани

## **4.4. Связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

### **4.4.1. Связь со смертностью**

Систематический обзор 12 когортных исследований показал, что увеличенный объем VAT ассоциирован с повышенным на 11–98% риском смертности от всех причин у лиц в возрасте  $\leq 65$  лет. Однако эта связь часто теряет статистическую значимость после поправки на метаболические факторы, что указывает на опосредованную роль последних в этом влиянии [44].

### **Заключение**

Висцеральная и подкожная жировая ткань представляют собой функционально различные депо с уникальными метаболическими, иммунными и эндокринными характеристиками. Висцеральная жировая ткань играет центральную роль в развитии инсулинорезистентности, системного воспаления и сердечно-сосудистых заболеваний. Понимание этих различий имеет критическое значение для разработки персонализированных терапевтических стратегий в лечении метаболических заболеваний и их осложнений.

## **5. Адипоцитопатия: суть понятия и клиническая значимость**

Адипоцитопатия (от англ. adiposopathy, «sick fat») — это патологическое состояние, при котором возникают структурные и функциональные нарушения жировой ткани. Она развивается у генетически предрасположенных лиц в условиях избыточного поступления энергии. Данное расстройство проявляется дисфункцией эндокринной и иммунной систем жировой ткани, что непосредственно способствует возникновению или отягощению сердечно-сосудистых патологий и метаболических нарушений, таких как СД 2 типа, артериальная гипертензия и дислипидемия [45].

### **5.1. Морфологические изменения в жировой ткани**

В основе развития адипоцитопатии лежит комплекс взаимосвязанных морфологических сдвигов. Ключевым из них является гипертрофия адипоцитов — значительное увеличение размеров жировых клеток (от менее 20 до 300 микрон), что усугубляет гипоксию, воспаление и избыточное отложение коллагена, приводя к метаболической дисрегуляции [46]. По мере прогрессирования патологии наблюдается гибель адипоцитов посредством апоптоза и некроза. При этом остатки погибших клеток превышают критический размер (~25 мкм), что препятствует их быстрому удалению (эффероцитозу). В результате формируются так называемые короноподобные структуры (CLS), где погибший адипоцит окружен макрофагами, обладающими провоспалительным M1-фенотипом.

## **5.2. Молекулярные механизмы: воспаление и липотоксичность**

Важнейшим элементом патогенеза является хроническое воспаление. Лактат, секретлируемый адипоцитами при ожирении, проникает в макрофаги через транспортер MCT1 и подавляет активность фермента PND2. Это ведет к стабилизации транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  и активации провоспалительных генов, в частности, IL-1 $\beta$  [47]. Гипертрофированные адипоциты также способствуют инфильтрации провоспалительных M1-макрофагов, продуцирующих TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , на фоне снижения количества противовоспалительных M2-макрофагов.

При адипоцитопатии нарушается баланс между накоплением и мобилизацией липидов. Недостаточная емкость подкожной жировой ткани приводит к «переливу» избыточных жиров в печень, мышцы и поджелудочную железу, вызывая явление липотоксичности. Повышенный базальный липолиз и его недостаточное подавление инсулином способствуют развитию инсулинорезистентности и нарушению регуляции печеночного глюконеогенеза.

## **5.3. Метаболические и сердечно-сосудистые последствия**

Центральную роль в поддержании метаболического гомеостаза играет адипонектин – уникальный белок, вырабатываемый жировыми клетками. Его концентрация обратно пропорциональна объему жировой ткани, особенно висцерального жира, а низкий уровень тесно ассоциирован с развитием метаболического синдрома [48]. Адипонектин оказывает антидиабетическое, антиатерогенное и противовоспалительное действие, связываясь с T-кадгеринном на клетках сердца и сосудов. Адипоцитопатия способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний двумя основными путями: напрямую, через локальное воздействие на миокард и сосуды (особенно при перикардиальном и периваскулярном ожирении), и опосредованно, через формирование классических факторов риска [49]. Хроническое воспаление стимулирует развитие атеросклероза, активируя эндотелий и усиливая миграцию моноцитов в артериальную интиму.

## **5.4. Диагностика и современные подходы к лечению**

Адипоцитопатия не всегда коррелирует с общей массой тела, что объясняет существование фенотипов «метаболически здорового ожирения» и «метаболически нездорового человека с нормальным весом» [49]. Диагностика включает оценку уровней адипонектина, лептина, провоспалительных цитокинов, параметров инсулинорезистентности и морфологическое исследование жировой ткани.

Терапевтическая стратегия должна быть направлена не только на снижение объема жировой ткани, но и на восстановление ее нормальной функции. Этого достигают с помощью модификации образа жизни, фармакотерапии и, в необходимых случаях, бариатрической хирургии. Перспективными считаются препараты, целенаправленно

улучшающие функцию адипоцитов, включая модуляторы адипогенеза и противовоспалительные средства [50].

## **Заключение**

Адипоцитопатия представляет собой комплексное патологическое состояние, характеризующееся дисфункцией жировой ткани на морфологическом, метаболическом и иммунологическом уровнях. Понимание механизмов развития адипосопатии открывает новые возможности для профилактики и лечения кардиометаболических заболеваний. Дальнейшие исследования в этой области должны быть сосредоточены на разработке специфических терапевтических стратегий, направленных на восстановление нормальной функции жировой ткани и предотвращение развития ассоциированных осложнений.

## **6. Адипокиновая кардиомиопатия: современное понимание патогенеза и клинических проявлений**

### **6.1. Определение и концептуальные основы**

Адипокиновая кардиомиопатия представляет собой патологическое состояние миокарда, развивающееся в результате нарушения секреторной функции жировой ткани и дисбаланса адипокинов. Это состояние кардинально меняет наше понимание патогенеза сердечной недостаточности, поскольку согласно адипокиновой гипотезе, СНсФВ возникает не как первичное заболевание кардиомиоцитов, а как следствие патологии жировой ткани, которая через эндокринно-паракринную сигнализацию распространяется на сердце.

Особую актуальность эта концепция приобретает в контексте глобальной эпидемии ожирения. Резкий рост заболеваемости СНсФВ за последние 30 лет совпал с распространением ожирения, что не может быть случайным совпадением.

### **6.2. Патогенетические механизмы**

#### **6.2.1. Адипоцитопатия как основа заболевания**

Фундаментальную роль в развитии адипокиновой кардиомиопатии играет адипоцитопатия – концепция, предложенная Bays в 2004 году. Это состояние характеризуется дисфункцией жировой ткани с характерными проявлениями:

- Гипертрофией адипоцитов и нарушением адипогенеза
- Усилением секреции воспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1)
- Созданием условий хронического системного воспаления

При этом висцеральная жировая ткань становится настоящим «эндокринным органом», секретирующим измененный набор биологически активных молекул. Эти адипокины

транспортируются к миокарду и воздействуют на него, вызывая структурно-функциональные изменения, поразительно схожие с теми, что наблюдаются при СНсФВ.

### **6.2.2. Классификация адипокинов по функциональным доменам**

Современная классификация разделяет адипокины на функциональные домены. **Домен I** включает кардиопротективные адипокины, секретируемые здоровой жировой тканью. Эти молекулы преобладают у людей с нормальной массой тела, но их продукция подавляется при ожирении. Снижение секреции этих защитных факторов создает предпосылки для развития СНсФВ.

В противоположность этому, **домен III** представлен патогенными адипокинами, которые секретируются гипертрофированными адипоцитами и доминируют при висцеральном ожирении. Именно эти молекулы вызывают дисфункцию кардиомиоцитов, патологическую гипертрофию сердца и стимулируют воспаление с фиброзом миокарда.

### **6.3. Молекулярные механизмы воздействия на миокард**

#### **6.3.1. Основные адипокины и их эффекты**

Каждый из ключевых адипокинов оказывает специфическое воздействие на сердечно-сосудистую систему.

**Лептин**, регулируя энергетический гомеостаз, при избытке становится фактором эндотелиальной дисфункции и воспаления.

**Адипонектин** выступает в роли универсального защитника, обладая антидиабетической, противовоспалительной и антиатерогенной активностью. Однако при ожирении его концентрация критически снижается.

Провоспалительные цитокины **TNF- $\alpha$**  и **IL-6** формируют порочный круг, вызывая инсулинорезистентность, блокируя рецепторы инсулина и поддерживая хроническое воспаление. Это создает системную воспалительную среду, которая непосредственно воздействует на миокард.

#### **6.3.2. Патологические изменения в миокарде**

Дисбаланс адипокинов запускает каскад патологических процессов в сердце. Развивается гипертрофия кардиомиоцитов в сочетании с микроваскулярной дисфункцией, что приводит к нарушению перфузии миокарда. Параллельно формируется кардиальный фиброз, увеличивается давление наполнения левого желудочка и снижается его способность сопротивляться наполнению.

Метаболические нарушения проявляются в виде стеатоза сердца, дисфункции митохондрий и глубоких изменений энергетического обмена кардиомиоцитов. Эти процессы формируют морфофункциональную основу адипокиновой кардиомиопатии (рисунок 7).



**Рисунок 7.** Адипокиновая концепция сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (СНсФВ): интеграция экспериментальных и клинических доказательств.

## Заключение

Адипокиновая кардиомиопатия представляет собой революционную парадигму в кардиологии, объясняющую патогенез сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса через призму дисфункции жировой ткани. Центральная роль адипокинового дисбаланса в формировании системного воспаления, метаболической дисфункции и структурно-функциональных изменений миокарда открывает принципиально новые терапевтические возможности. Будущее лечения сердечной недостаточности может лежать не только в воздействии на сердце, но и в восстановлении нормальной функции жировой ткани как ключевого эндокринного органа.

## 7. Статинотерапия при ожирении: клинические аспекты и плейотропные эффекты

### 7.1. Введение и актуальность проблемы

В условиях прогрессирующего роста распространенности избыточной массы тела особую актуальность приобретает оптимизация фармакотерапии, в частности, применение статинов. Ключевое значение при этом имеют не только их гиполипидемические свойства, но и многочисленные плейотропные эффекты, которые могут быть особенно востребованы у пациентов с ожирением.

## **7.2. Клиническая значимость статиноterapiи в контексте «парадокса ожирения»**

### **7.2.1. Данные клинических исследований**

Результаты масштабного корейского исследования, включившего 2745 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), продемонстрировали существенное влияние статиноterapiи на прогноз у больных с сопутствующим ожирением. Методом анализа с сопоставлением по склонности к лечению были сформированы две группы: получавшие статины (n=2196) и не получавшие их (n=549). В качестве первичной конечной точки рассматривалась общая смертность, вторичной – смерть от сердечно-сосудистых причин [51].

В другом оригинальном исследовании было выявлено, что назначение статинов пациентам с ожирением после перенесенного ОИМ ассоциировано со статистически значимым снижением как общей, так и кардиоваскулярной смертности. Полученные данные подтверждают гипотезу о способности статинов модифицировать так называемый «парадокс ожирения» – клинический феномен, при котором избыточная масса тела после манифестации ССЗ в некоторых случаях может ассоциироваться с более благоприятным прогнозом [52].

### **7.2.2. Частота назначения статинов в реальной клинической практике**

Анализ клинической практики выявляет существенные различия в частоте назначения статинов, детерминированные наличием ИБС. Среди пациентов с ожирением и установленной ИБС статины получают 96,8% больных, тогда как при ожирении без диагноза ИБС этот показатель составляет лишь 42,9% ( $p < 0,0001$ ). Указанная диспропорция отражает сложившуюся стратегию, в рамках которой статины рассматриваются преимущественно как препараты для вторичной, а не первичной профилактики.

## **7.3. Молекулярные механизмы действия статинов при ожирении**

### **7.3.1. Коррекция липидного обмена**

Для пациентов с ожирением характерна атерогенная дислипидемия, проявляющаяся повышением концентрации триглицеридов ( $1,9 \pm 1,0$  ммоль/л против  $0,9 \pm 0,5$  ммоль/л в группе контроля,  $p < 0,001$ ) и снижением уровня ХС ЛВП ( $1,2 \pm 0,3$  ммоль/л против  $1,5 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ) [52] (**рисунок 8**).



**Рисунок 8.** Схема демонстрирует порочный круг метаболических нарушений при дислипидемии, особенно выраженной при ожирении, которая характеризуется гипертриглицеридемией. Процесс начинается с повышения уровня ЛНП и снижения ЛВП, что приводит к накоплению триглицеридов в печени и повышению синтеза ЛПОНП, одновременно нарушается липолиз в жировой ткани и скелетных мышцах из-за снижения активности липопротеинлипазы. Повышенный обмен эфиров холестерина между различными липопротеинами посредством белка-переносчика способствует транспорту триглицеридов, а печеночная липаза удаляет триглицериды и фосфолипиды из ЛНП, что в итоге приводит к образованию атерогенных малых плотных ЛНП, замыкая патологический цикл и усугубляя дислипидемию. ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛВП – липопротеины высокой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ТГ – триглицериды.

### 7.3.2. Модуляция адипокинового профиля

Современные исследования свидетельствуют о способности статинов влиять на секреторную функцию адипоцитов, модулируя продукцию адипокинов. Так, сравнительный анализ пациентов с ожирением, получающих и не получающих статинотерапию, выявил разнонаправленные изменения в концентрациях ключевых адипокинов. Наиболее значимые изменения отмечены для лептина. В группе пациентов, получающих статины, было отмечено увеличение уровня лептина с 40,8 до 52,3 нг/мл [52]. Подобная модуляция имеет важные клинические последствия, поскольку дисбаланс адипокинов при ожирении является одним из ключевых факторов патогенеза инсулинорезистентности, хронического системного воспаления и атеросклероза. Нормализация адипокинового профиля под действием статинов может рассматриваться как один из центральных механизмов реализации их плеiotропных эффектов.

### 7.3.3. Плеiotропные эффекты статинов при ожирении

#### Противовоспалительное действие

Помимо гиполипидемического действия, статины обладают выраженной противовоспалительной активностью, что особенно значимо в контексте ожирения. Для данного состояния характерно хроническое вялотекущее воспаление, поддерживаемое секрецией провоспалительных цитокинов (таких как TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1) висцеральной жировой тканью.

Статины способны ингибировать данный патологический каскад, снижая интенсивность системного воспаления и улучшая эндотелиальную функцию. Этот эффект дополняет их основное действие и вносит вклад в комплексную кардиопротекцию.

### **Органопротективные эффекты**

Экспериментальные исследования на моделях ожирения у животных продемонстрировали способность аторвастатина уменьшать выраженность органных повреждений, индуцированных ожирением. В частности, был установлен ренопротективный эффект препарата, механизм реализации которого включает:

- Снижение интенсивности окислительного стресса и воспаления.
- Уменьшение степени инсулинорезистентности.
- Коррекцию липотоксичности, обусловленной накоплением липидов в почечной ткани.
- Снижение выраженности фиброза и апоптоза клеток почек.

Важно отметить, что в условиях ожирения аторвастатин продемонстрировал превосходство над вилдаглиптином в отношении улучшения показателей инсулинорезистентности и обеспечения ренопротективного действия.

## **7.4. Клинические рекомендации по применению статинов при ожирении**

### **Показания к назначению**

Согласно актуальным российским клиническим рекомендациям, назначение статинов пациентам с ожирением показано в следующих случаях:

При сопутствующем сахарном диабете (СД):

- Лицам с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (Класс рекомендаций I, Уровень доказанности A).
- Пациентам с СД 1 и 2 типа в возрасте до 30 лет при наличии поражения органов-мишеней и/или уровне ХС ЛНП >2,5 ммоль/л (IIb C).

Стратегия терапии:

- Предпочтение следует отдавать статинам высокой интенсивности до перехода к комбинированной терапии (IIa C).
- При недостижении целевых значений ХС ЛНП рекомендовано добавление эзетимиба к терапии статином (IIa B).

## **Противопоказания и ограничения**

Статинотерапия противопоказана пациенткам с сахарным диабетом в случае планирования беременности или отказа от использования контрацепции (Класс рекомендаций III, Уровень доказанности C). Данное ограничение является особенно актуальным для женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением и СД.

## **Интегративный подход к терапии ожирения**

Статинотерапия при ожирении не должна применяться изолированно, а является составным элементом комплексной стратегии, направленной на коррекцию модифицируемых факторов риска. Данный подход включает:

1. Снижение массы тела на основе диетотерапии и модификации поведенческих привычек.
2. Контроль и коррекцию артериальной гипертензии.
3. Достижение целевых показателей гликемии при сопутствующем СД.
4. Нормализацию липидного спектра крови с использованием статинов.
5. Отказ от табакокурения.

## **7.5. Принципы персонализации статинотерапии**

### **Учет коморбидной патологии**

Выбор конкретного статина и режима его дозирования должен осуществляться с учетом полного спектра сопутствующих заболеваний. Фармакотерапия требует индивидуального подхода, основанного на наличии и характере течения СД, степени ожирения, показателях функции почек и печени, а также иных факторов риска.

### **Мониторинг эффективности и безопасности**

У пациентов с ожирением, получающих статины, необходим регулярный динамический контроль не только липидного профиля, но и маркеров воспаления, функции почек и печени. Это позволяет комплексно оценить как основные, так и плеiotропные эффекты терапии, а также своевременно выявить потенциальные нежелательные явления.

### **Перспективные направления исследований**

Углубленное изучение влияния статинов на адипокиновый профиль открывает новые перспективы для оптимизации терапии ожирения. Целенаправленная модуляция секреции адипокинов может стать самостоятельной терапевтической стратегией, выходящей за рамки традиционного гиполипидемического эффекта.

Вероятно, что дальнейшее развитие подходов к лечению ожирения будет связано с комбинацией статинов с препаратами новых фармакологических групп, влияющими на метаболизм жировой ткани, такими как агонисты рецепторов глюкагоноподобного

пептида-1 типа (арГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) и средства, активирующие бурую жировую ткань.

## **Заключение**

Лечение статинами пациентов с ожирением выходит за рамки своего гипополипидемического эффекта, оказывая многогранное воздействие благодаря плейотропным свойствам, таким как противовоспалительное действие, модуляция адипокинового статуса и органопротекция. Клинические данные подтверждают, что это комплексное влияние способствует улучшению прогноза у пациентов, страдающих ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поэтому основой современной эффективной стратегии ведения таких пациентов является персонализированный подход к назначению статинов, учитывающий коморбидный фон и требующий регулярной оценки как липидных, так и нелипидных параметров терапии.

## **8. Лечение СД 2 типа и ожирения с точки зрения кардиолога: Рекомендации РФ**

Современный подход к лечению сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и ожирения в кардиологической практике основывается на понимании тесной взаимосвязи между метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ожирение признано хроническим, рецидивирующим заболеванием, являющимся основным драйвером развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений.

### **Парадокс ожирения в кардиологии**

Важно учитывать «парадокс ожирения» – явление, при котором избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с повышенным риском развития ССЗ, но после установления диагноза ССЗ (особенно сердечной недостаточности) могут ассоциироваться с лучшим прогнозом. Однако это не отменяет необходимости управления массой тела для контроля метаболических факторов риска.

### **8.1. Целевые показатели лечения**

#### **Снижение массы тела**

Для пациентов с ожирением и СД 2 типа снижение веса на **5-15%** от исходного является клинически значимым и приводит к:

- Улучшению гликемического контроля, вплоть до достижения ремиссии СД 2 типа
- Снижению риска сердечно-сосудистых осложнений
- Улучшению липидного профиля и артериального давления

#### **Целевые уровни липидов**

Для пациентов с СД 2 типа установлены строгие целевые уровни ХС ЛНП, основанные на индивидуальной оценке сердечно-сосудистого риска:

- Очень высокий риск:  $<1,4$  ммоль/л и снижение от исходного уровня  $\geq 50\%$
- Высокий риск:  $<1,8$  ммоль/л и снижение  $\geq 50\%$
- Умеренный риск:  $<2,6$  ммоль/л

### Целевые уровни артериального давления

- **<65 лет:**  $<130/80$  мм рт.ст., но не ниже  $120/70$  мм рт.ст.
- **$\geq 65$  лет:** систолическое АД в диапазоне  $130-139$  мм рт.ст.

## 8.2. Фармакотерапия

### 1. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1)

Препараты: лираглутид, семаглутид, дулаглутид.

Кардиологические эффекты:

- Лираглутид (LEADER): Снижение 3P-MACE на 13% (HR 0,87; 95% ДИ 0,78–0,97) [53].
- Семаглутид (SUSTAIN-6): Снижение 3P-MACE на 26% (HR 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95) [54].
- Дулаглутид (REWIND): Снижение 3P-MACE на 12% (HR 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99) [55].
- **Классовый эффект:** Снижение госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 9-13% по данным мета-анализов.

### 2. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2)

Препараты: эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин.

Кардиологические эффекты:

- Эмпаглифлозин (EMPA-REG OUTCOME): Снижение MACE на 14% (HR 0,86; 95% ДИ 0,74–0,99); снижение сердечно-сосудистой смерти на 38% (HR 0,62; 95% ДИ 0,49–0,77); снижение декомпенсации ХСН на 35% (HR 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85) [56].
- Дапаглифлозин (DECLARE-TIMI 58): Снижение комбинированной конечной точки (смерть от СС причин/госпитализации по поводу декомпенсации) на 17% (HR 0,83; 95% ДИ 0,73–0,95) [57].

- Канаглифлозин (CANVAS Program): Снижение ЗР-МАСЕ<sup>1</sup> на 14% (HR 0,86; 95% ДИ 0,75–0,97) и госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности на 33% (HR 0,67; 95% ДИ 0,52–0,87) [58].
- **Классовый эффект:** Рекомендованы при сердечной недостаточности независимо от наличия СД и фракции выброса ЛЖ.

### **Метформин**

Остается препаратом первой линии терапии СД 2 типа особенно при сочетании с ожирением, обеспечивая эффективный гликемический контроль без прибавки массы тела и с минимальным риском гипогликемий [59].

### **Антигипертензивная терапия**

- Ингибиторы АПФ/БРА: препараты выбора в связи с ренопротективными свойствами.
- Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (МРА): эффективны для контроля АД и снижения фиброза у пациентов с ожирением и резистентной гипертензией.
- АРНИ (сакубитрил/валсартан): рекомендованы при СНсФВ, демонстрируя особую эффективность у пациентов с метаболическим фенотипом.

## **8.3. Оценка сердечно-сосудистого риска**

Рекомендуется использование валидированных шкал, таких как **SCORE2-Diabetes**, для количественной оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [60].

### **Мониторинг эффективности терапии**

- HbA1c: каждые 3-6 месяцев.
- Липидный спектр, креатинин/СКФ, АЛТ/АСТ: не реже 1 раза в год.
- Артериальное давление, масса тела, окружность талии: при каждом визите.
- Маркеры сердечной недостаточности (NT-proBNP): по показаниям.

## **8.4. Безопасность терапии**

### **Ключевые аспекты безопасности:**

- иНГЛТ-2: риск генитальных микозов, дегидратации, редкие случаи эугликемического кетоацидоза. Канаглифлозин ассоциирован с повышенным риском ампутаций конечностей.

---

<sup>1</sup> ЗР-МАСЕ – это стандартная составная конечная точка в исследованиях сердечно-сосудистых исходов для сахароснижающих препаратов.

- арГПП-1: желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, диарея), которые обычно имеют транзиторный характер. Противопоказаны при личном/семейном анамнезе медуллярного рака щитовидной железы.
- Метформин: риск лактат-ацидоза крайне низок при сохранной функции почек; желудочно-кишечные побочные эффекты.

## **Заключение**

Современная кардиологическая практика ведения пациентов с СД 2 типа и ожирением требует комплексного подхода, нацеленного не только на контроль гликемии, но и на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек. Препараты с доказанными кардио- и васкулопротективными свойствами – арГПП-1 и иНГЛТ-2 – должны рассматриваться в качестве приоритетных средств после метформина у большинства пациентов. Индивидуальный выбор терапии должен основываться на коморбидном статусе пациента (наличие АССЗ, ХСН, ХБП) и индивидуальных факторах риска. Немедикаментозные вмешательства, включая модификацию образа жизни, остаются фундаментом успешного долгосрочного лечения.

## **9. Пиоглитазон в терапии сахарного диабета 2 типа и ожирения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

### **Введение**

СД 2 типа и ожирение представляют собой взаимосвязанные метаболические нарушения, сопровождающиеся высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Как было сказано ранее, центральную роль в патогенезе этих состояний играет инсулинорезистентность, которая развивается на фоне хронического воспаления и дисфункции жировой ткани. В последние годы особое внимание привлекает пиоглитазон – препарат из группы тиазолидиндионов, который демонстрирует уникальные кардиопротективные свойства благодаря комплексному воздействию на метаболические процессы и жировую ткань.

### **9.1. Пиоглитазон: механизмы действия и кардиопротективные эффекты**

#### **9.1.1. Влияние на инсулинорезистентность и метаболизм**

Пиоглитазон является мощным агонистом PPAR $\gamma$  (рецептора- $\gamma$ , активируемого пролифератором пероксисом), который преимущественно экспрессируется в жировой ткани. Препарат значительно улучшает чувствительность к инсулину в скелетных мышцах, печени и адипоцитах. В исследовании IRIS индекс HOMA-IR снизился на 24% ( $p < 0,001$ ) у пациентов без диабета, но с инсулинорезистентностью [61].

### 9.1.2. Перераспределение жировой ткани

Одним из уникальных эффектов пиоглитазона является способность вызывать перераспределение жира из висцерального депо в подкожное. Исследования показывают, что на фоне 16-недельного лечения площадь висцеральной жировой ткани уменьшается со  $144 \pm 13$  до  $131 \pm 16$  см<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), тогда как подкожная жировая ткань увеличивается с  $301 \pm 44$  до  $342 \pm 44$  см<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). При этом отношение висцеральной к подкожной жировой ткани достоверно снижается [62].

### 9.2. Кардиопротективные эффекты: данные клинических исследований

Результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований демонстрируют значительные кардиопротективные эффекты пиоглитазона. В исследовании PROactive у 5238 пациентов с СД 2 типа и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями пиоглитазон привел к снижению основной вторичной конечной точки (смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт) на 16% (ОР = 0,84; 95% ДИ 0,72-0,98;  $p = 0,03$ ) [63].

В исследовании IRIS, включавшем 3876 пациентов с инсулинорезистентностью и недавним инсультом или транзиторной ишемической атакой, пиоглитазон снизил риск повторного инсульта или инфаркта миокарда на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62-0,93;  $p = 0,007$ ) за период наблюдения 4,8 года [2].

Согласно данным мета-анализа девяти рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 12 026 пациентов, терапия пиоглитазоном была связана со статистически значимым снижением риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Это преимущество наблюдалось как у лиц с предиабетом или инсулинорезистентностью (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64-0,93), так и у пациентов с СД 2 типа (ОР 0,83; 95% ДИ 0,72-0,97) [64].

### 9.3. Метаболические эффекты

Кардиопротективный эффект пиоглитазона объясняется не только его способностью улучшать гликемический контроль, но и комплексным влиянием на факторы сердечно-сосудистого риска. Препарат благоприятно корректирует липидный профиль, снижая концентрацию триглицеридов и холестерина ЛНП на 0,2 ммоль/л и 0,13 ммоль/л соответственно, и одновременно повышая уровень холестерина ЛВП на 0,068 ммоль/л. Кроме того, пиоглитазон демонстрирует мощные противовоспалительные свойства, что выражается в повышении уровня адипонектина и снижении концентрации маркеров воспаления, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) [65] (рисунок 9).



**Рисунок 9.** Схема воздействия пиоглитазона на сердечно-сосудистую и метаболическую системы.

## 9.4. Профиль безопасности и ограничения применения

### 9.4.1. Управляемые побочные эффекты

Согласно исследованию PROactive, применение пиоглитазона связано с предсказуемыми нежелательными явлениями, такими как повышенная частота развития отеков (26,4% против 15,1% в группе плацебо) и прибавка массы тела (в среднем +3,8 кг против -0,6 кг). Важно, что эти эффекты в большинстве случаев являются дозозависимыми и управляемыми [63].

### 9.4.2. Сердечная недостаточность

В группе пиоглитазона было зафиксировано больше случаев серьезной сердечной недостаточности (5,7% против 4,1%). Однако показатели смертности от сердечной недостаточности между группами были сопоставимы (0,96% против 0,84%). Примечательно, что среди пациентов, у которых развилась сердечная недостаточность, комбинированный риск смерти, инфаркта или инсульта был на 36% ниже при лечении пиоглитазоном (34,9% против 47,2%,  $p = 0,02$ ) [63].

### 9.4.3. Другие аспекты безопасности

Мета-анализ продемонстрировал увеличение риска переломов у женщин (ОР 2,05; 95% ДИ 1,28-3,27) и развития анемии (ОР 2,56; 95% ДИ 1,55-4,21) на фоне терапии

пиоглитазоном. При этом значимого повышения риска рака мочевого пузыря или общей онкологической заболеваемости отмечено не было [66].

## **9.5. Место пиоглитазона в современной терапии**

### **9.5.1. Экономическая эффективность**

Пиоглитазон является высокоэкономичным препаратом для кардиопротекции у пациентов с СД 2 типа. Благодаря наличию генерических версий, его стоимость примерно в 50 раз ниже, чем у многих оригинальных сахароснижающих средств с доказанными кардиоваскулярными преимуществами. Это делает пиоглитазон особенно привлекательным вариантом для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [67].

### **9.5.2. Сравнение с современными препаратами**

Несмотря на появление новых классов антидиабетических препаратов с кардиопротективной эффективностью (арГПП-1 и иНГЛТ-2), пиоглитазон сохраняет свою клиническую ценность. Его уникальность заключается в механизме действия, направленном на перераспределение жировой ткани, что обеспечивает ему особое место в арсенале современных терапевтических опций [68].

### **9.5.3. Рекомендации по применению**

Современный мета-анализ указывает на то, что пиоглитазон следует рассматривать не как средство первой линии, а резервировать для отдельных случаев у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, когда другие антидиабетические препараты противопоказаны. Такой подход позволяет минимизировать риски, назначая терапию строго на основе индивидуального соотношения пользы и вреда для конкретного пациента [66].

## **Заключение**

Пиоглитазон — это уникальный антидиабетический препарат с комплексным механизмом действия, направленным на инсулинорезистентность и перераспределение жировой ткани, и доказанными кардиопротективными свойствами. Несмотря на характерные побочные эффекты, он остается важным и экономически эффективным вариантом лечения для пациентов с СД 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском, особенно при невозможности применения более современных терапий. Дальнейшие исследования должны быть сфокусированы на оптимизации его использования в комбинациях с другими препаратами и точном определении групп пациентов, которые получают максимальную пользу от его назначения.

## 10. Ожирение и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти во всем мире. Накоплен значительный объем клинических и эпидемиологических данных, связывающих ожирение с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, инсульт, фибрилляцию предсердий и внезапную сердечную смерть.

Крупные эпидемиологические исследования убедительно доказывают связь ожирения с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно мета-анализу 57 проспективных исследований с участием почти 900 000 взрослых, каждые 5 кг/м<sup>2</sup> прироста индекса массы тела сверх 25 кг/м<sup>2</sup> в среднем на 30% повышают общую смертность и на 40% – смертность от сердечно-сосудистых причин [69]. При этом связь ожирения с сердечно-сосудистыми заболеваниями остается значимой даже после учета сопутствующих факторов риска, что подтверждается данными Фремингемского исследования и исследования в Манитобе: ассоциированный с ожирением риск сохраняется после коррекции на дополнительные факторы, подтверждая статус ожирения как независимого предиктора сердечно-сосудистых событий [70]

### 10.1. Ожирение как фактор риска vs. маркер риска

Роль ожирения в развитии сердечно-сосудистых заболеваний рассматривается в двух аспектах: как маркера других нарушений и как независимого фактора риска.

1. **Ожирение как маркер.** Высокая распространенность ССЗ у людей с ожирением часто объясняется коморбидными состояниями (СД 2 типа, артериальная гипертензия), которые оно провоцирует и которые, в свою очередь, повреждают сердечно-сосудистую систему.
2. **Ожирение как независимый фактор.** Исследования показывают, что ожирение может напрямую способствовать развитию ССЗ, даже при отсутствии других патологий. Это связано со структурными изменениями миокарда из-за избыточного накопления жира и другими специфическими патофизиологическими механизмами [71] (**рисунок 10**).

Таким образом, ожирение не только указывает на наличие других факторов риска, но и само по себе оказывает прямое негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

### 10.2. Различные подтипы сердечно-сосудистых заболеваний

Данные масштабного исследования ARIC подчеркивают уникальную роль ожирения как фактора риска именно сердечной недостаточности. Среди 13 730 участников, наблюдавшимися в течение 23 лет, ожирение показало наиболее мощную ассоциацию с развитием сердечной недостаточности (2 235 случаев) по сравнению с ишемической болезнью сердца (1 653 случая) и инсультом (986 случаев).

Ключевое доказательство независимого влияния ожирения на риск СН было получено после статистического учета таких медиаторов, как диабет и гипертензия. Если связь ожирения с ИБС и инсультом полностью объяснялась этими состояниями, то для сердечной недостаточности значительный повышенный риск (более чем в два раза) сохранялся. Это позволяет предположить, что ожирение оказывает на миокард прямое повреждающее действие, не сводимое лишь к опосредованным эффектам через коморбидные патологии [72].

### **10.3. Патофизиологические механизмы: системное воспаление и дисфункция эндотелия**

Ожирение связано с развитием хронического провоспалительного состояния, для которого характерны устойчивое повышение системной адренергической активности, дислипидемия и гипергликемия. При этом наблюдается нарушение уровней циркулирующих биоактивных молекул [73].

Многочисленными исследованиями установлено, что повышенный индекс массы тела (ИМТ) коррелирует с субклиническим воспалением (о чем свидетельствует рост уровня С-реактивного белка) и усилением системного окислительного стресса. Эта зависимость наблюдается независимо от концентрации глюкозы в крови и наличия сахарного диабета. Кроме того, у пациентов с ожирением была выявлена эндотелиальная дисфункция – ключевое звено в патогенезе сердечно-сосудистых событий [74].

### **10.4. Роль адипокинов**

Жировая ткань выполняет не только роль пассивного депо энергии, но и функционирует как активный эндокринный орган, секретирующий широкий спектр биологически активных веществ (гормоны, хемокины, цитокины), объединяемых общим термином «адипокины». Важнейшим признаком ее дисфункции является дисрегуляция, то есть нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными соединениями в пользу первых [75].

В условиях нормального энергетического обмена адипоциты в основном секретируют противовоспалительные адипокины, такие как адипонектин, TGF- $\beta$ , IL-10, SFRP5 и оксид азота (NO). В противоположность этому, дисфункциональные и гипертрофированные адипоциты смещают секрецию в сторону провоспалительных агентов, включая лептин, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-18, резистин, RBP-4, липокалин 2 и ANGPTL2, которые оказывают выраженное атерогенное действие [75].

У пациентов с висцеральным ожирением регистрируются повышенные уровни провоспалительных адипокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, резистин и лептин. В частности, лептин стимулирует захват холестерина макрофагами, особенно в условиях гипергликемии, что ведет к формированию пенистых клеток и развитию атероматозных поражений.

## **10.5. Изменения жировой ткани при ожирении**

Массивное расширение и ремоделирование жировой ткани при ожирении по-разному влияют на специфические депо жировой ткани и значительно способствуют сосудистой дисфункции и сердечно-сосудистым заболеваниям. Накопление висцеральной жировой ткани приводит к увеличению инфильтрации иммунных клеток и секреции вазоконстрикторных медиаторов, тогда как расширение подкожной жировой ткани менее вредно. Поэтому распределение жира, больше, чем общая масса тела, является ключевым детерминантом риска сердечно-сосудистых заболеваний (koenen-et-al-2021-obesity-adipose-tissue-and-vascular-dysfunction).

При ожирении регуляторные Т-клетки (Treg) теряются в висцеральной жировой ткани, и воспалительные CD8 Т-клетки и макрофаги инфильтрируют висцеральные, мезентериальные и в меньшей степени подкожные жировые депо. Термогенная жировая ткань в непосредственной близости от сердца и аорты снижает экспрессию термогенных генов и инфильтрируется иммунными клетками. Секреция вазодилаторных факторов из адипоцитов снижается, тогда как лептин и ангиотензин II преимущественно секретируются, что приводит к повышению артериального давления.

## **10.6. Структурные и функциональные изменения сердца**

Постоянный и неослабевающий метаболический стресс на сердце со временем приводит к прогрессирующему ухудшению структуры и функции миокарда, и сердечная недостаточность является типичным конечным результатом. Ожирение характеризуется гипердинамической циркуляцией для поддержания метаболических потребностей. Связанная с ожирением артериальная гипертензия создает повышенную постнагрузку на левый желудочек, что может привести к эксцентрической или даже концентрической гипертрофии левого желудочка.

Гистологически гипертрофия кардиомиоцитов, инфильтрация миокарда жиром и фиброз были подтверждены в посмертных исследованиях. Прослойки жировых клеток могут постепенно накапливаться между мышечными волокнами или вызывать дегенерацию миоцитов, что приводит к дефектам проводимости сердца.

## **10.7. Абдоминальное ожирение и рецидивы атеросклеротических событий**

Особое значение имеет связь абдоминального ожирения с рецидивами атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Крупное исследование SWEDHEART, включившее 22 882 пациента после первого инфаркта миокарда, показало, что абдоминальное ожирение, определяемое по окружности талии, было независимо связано с повышенным риском повторных атеросклеротических сердечно-сосудистых событий [75]. В многофакторном анализе риск рецидива атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний был значительно повышен в четвертом и пятом квинтилях окружности талии (отношение рисков 1,21, 95% ДИ 1,03-1,43 и отношение

рисков 1,25, 95% ДИ 1,04-1,50 соответственно). Гендерно-стратифицированный анализ показал схожие ассоциации у мужчин, в то время как у женщин наблюдались U-образные ассоциации [75].

## Заключение

Накопленная доказательная база убедительно демонстрирует, что ожирение является как маркером, так и независимым фактором риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Патофизиологические механизмы включают системное воспаление, дисфункцию эндотелия, нарушение секреции адипокинов, структурные и функциональные изменения сердца, а также специфические эффекты различных депо жировой ткани. Особенно важную роль играет абдоминальное ожирение и дисфункция висцеральной и периваскулярной жировой ткани.



**Рисунок 10.** Схема взаимосвязи между метаболическими эффектами ожирения и сердечно-сосудистыми осложнениями. Ожирение приводит к трем ключевым нарушениям: стеатозу сердца, печени и висцеральному ожирению. Эти метаболические изменения повышают риск развития ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и внезапной смерти.

## **11. Агонисты рецепторов ГПП-1 (Лираглутид, Семаглутид) и улучшение прогноза сердечно-сосудистых заболеваний: взгляд через призму ожирения**

### **Введение**

Ожирение представляет собой один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, формируя сложную патофизиологическую цепь, включающую инсулинорезистентность, атерогенную дислипидемию, артериальную гипертензию и хронический воспалительный процесс. Ожирение способствует развитию как сахарного диабета 2 типа, так и сердечно-сосудистых заболеваний, при этом комбинация плохого контроля артериального давления и гликемии значительно увеличивает риск развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или инсульта. АрГПП-1 представляют новый класс препаратов, которые не только обеспечивают эффективный гликемический контроль, но и демонстрируют выраженные кардиопротективные свойства, во многом связанные с их влиянием на массу тела и метаболические процессы, ассоциированные с ожирением.

### **11.1. Механизмы кардиопротекции агонистов ГПП-1 в контексте ожирения**

#### **Прямое влияние на массу тела и висцеральную жировую ткань**

Снижение массы тела является одним из ключевых механизмов кардиопротективного действия арГПП-1. Умеренное снижение массы тела на 5-10% приводит к улучшению гликемического контроля, снижению количества препаратов для контроля сердечно-сосудистых факторов риска, повышению функциональной активности пациентов и качества жизни [76]. Механизмы снижения сердечно-сосудистого риска при применении семаглутида включают физиологические преимущества от уменьшения избыточной патологической жировой ткани и действия семаглутида, не связанные со снижением массы тела. Снижение массы тела в широком диапазоне повышенного ИМТ не только улучшает уровень глюкозы и традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, но также уменьшает эктопические жировые депо, которые могут способствовать атеросклерозу и дисфункции миокарда. Кроме того, уменьшение избыточной патологической жировой ткани улучшает системную провоспалительную и протромботическую среду, связанную с ожирением.

#### **Противовоспалительные механизмы**

Семаглутид значительно снижает экспрессию множественных воспалительных генов, включая IL-6, IL-1RN, CCL2 (хемотаксис лейкоцитов), SELE, VCAM-1 (адгезия и экстравазация), MMP-3, MMP-13 (ремоделирование внеклеточного матрикса) и CD163 (кровеоизлияние в бляшку). При введении семаглутида перед липополисахаридом уменьшался ответ TNF- $\alpha$  через 1 и 4 часа после воздействия, IFN- $\gamma$  снижался через 4 часа, а рекрутирование иммунных клеток уменьшалось через 4 часа [77]. Это особенно важно в контексте ожирения, поскольку избыточная жировая ткань является источником

хронического системного воспаления, способствующего развитию и прогрессированию атеросклероза.

## **11.2. Лираглутид: клинические данные и механизмы действия**

### **11.2.1. Результаты исследования LEADER**

В крупном рандомизированном исследовании LEADER, включившем 9340 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском (82% с уже перенесенным сердечно-сосудистым событием), лираглутид (1,8 мг/сутки) в течение среднего периода наблюдения 3,8 года продемонстрировал статистически значимое снижение комбинированной конечной точки MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) на 13% по сравнению с плацебо (ОР 0,87; 95% ДИ 0,78-0,97;  $p=0,01$ ) [2].

Эффект лираглутида был наиболее выражен в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности, показатель которой уменьшился на 22% ( $p=0,007$ ). Этот результат указывает на важную роль влияния препарата на механизмы, ассоциированные с ожирением и метаболическими нарушениями. Кроме того, в ходе исследования было зафиксировано умеренное, но статистически значимое снижение массы тела на 2,3 кг и систолического артериального давления на 1,2 мм рт.ст. [2].

### **11.2.2. Механизмы действия лираглутида**

Поскольку рецепторы ГПП-1 представлены в миокарде и сосудистой системе, лираглутид может непосредственно улучшать сердечно-сосудистую функцию. К числу таких прямых механизмов относятся: влияние на миокард, вазодилатация за счет увеличения продукции оксида азота и усиления кровотока, модуляция формирования атеросклеротических бляшек, а также изменение баланса вегетативной нервной системы [2].

## **11.3. Семаглутид: расширение доказательной базы**

### **11.3.1. Результаты исследования SUSTAIN-6**

В ходе исследования SUSTAIN-6, включившего 3297 пациентов с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий (из них 61% с верифицированной ИБС), была подтверждена выраженная кардиопротекция семаглутида. Препарат достоверно снизил риск комбинированной конечной точки на 26%, что в основном было обусловлено снижением частоты нефатального инфаркта миокарда на 26% и нефатального инсульта на 39% [78].

### **11.3.2. Прорывные результаты исследования SELECT: семаглутид при ожирении без диабета**

Исследование SELECT стало поворотным моментом в понимании роли ожирения в сердечно-сосудистом риске и возможностей его коррекции. В этом крупном исследовании 17 604 пациентов с избыточной массой тела или ожирением ( $ИМТ \geq 27$ ) и установленным сердечно-сосудистым заболеванием, но без сахарного диабета, получали семаглутид 2,4 мг еженедельно или плацебо [79]. За средний период наблюдения 39,8 месяца первичное сердечно-сосудистое событие произошло у 6,5% пациентов в группе семаглутида против 8,0% в группе плацебо (ОР 0,80; 95% ДИ 0,72-0,90;  $p < 0,001$ ), что соответствует снижению относительного риска на 20%. Среднее снижение массы тела к 104 неделе составило 9,39% в группе семаглутида против 0,88% в группе плацебо [79].

Это исследование впервые убедительно продемонстрировало, что коррекция ожирения с помощью арГПП-1 может значительно улучшить сердечно-сосудистый прогноз даже у пациентов без диабета, что подчеркивает центральную роль ожирения в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

### **11.4. Мета-анализы: подтверждение классового эффекта**

Согласно данным масштабного мета-анализа, включившего 7 исследований с общим числом участников 56 006, арГПП-1 обладают достоверным кардиопротективным эффектом на уровне всего класса препаратов. Анализ показал значительное снижение риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 12%, общей смертности на 12%, а также госпитализации в связи с сердечной недостаточностью на 9% [80].

### **11.5. Механизмы кардиопротекции: интеграция метаболических и сосудистых эффектов**

#### **Влияние на традиционные факторы риска**

Исследование SELECT показало, что семаглутид оказывает многокомпонентное действие, улучшая профиль сердечно-сосудистого риска. Помимо ожидаемого положительного влияния на массу тела и метаболизм, выявлены два клинически значимых эффекта: снижение систолического АД, достаточное для существенного уменьшения сосудистой смертности, и выраженное противовоспалительное действие (снижение вЧСРБ на 37,8%), сопоставимо по силе с эффектом статинов [79]. Снижение массы тела в широком диапазоне повышенного ИМТ приводит не только к улучшению уровня глюкозы и традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, но также к уменьшению эктопических жировых депо, которые могут способствовать атеросклерозу и дисфункции миокарда. Уменьшение избыточной патологической жировой ткани улучшает системную провоспалительную и протромботическую среду, связанную с ожирением [79].

## **Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность**

Для пациентов с ожирением характерно развитие атерогенной дислипидемии – специфического липидного профиля, который включает снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) на фоне повышения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), общего холестерина и триглицеридов [81].

АрГПП-1 оказывают положительное влияние на этот патологический профиль через несколько взаимосвязанных механизмов:

1. **Улучшение гликемического контроля** способствует снижению инсулинорезистентности и уменьшает синтез триглицеридов в печени.
2. **Прямое воздействие** на рецепторы ГПП-1 в слизистой кишечника приводит к подавлению секреции аполипопротеина В-48, входящего в состав хиломикрон, что в конечном итоге способствует снижению уровня триглицеридов в плазме [82].

### **Заключение**

АрГПП-1, в частности лираглутид и семаглутид, представляют собой революционный подход к лечению пациентов с ожирением и ассоциированными сердечно-сосудистыми рисками. Данные крупных рандомизированных исследований, особенно SELECT, убедительно демонстрируют, что коррекция ожирения является самостоятельной стратегией кардиопротекции, эффективной даже у пациентов без сахарного диабета. Кардиопротективные эффекты арГПП-1 реализуются через комплексное воздействие на патофизиологические механизмы, связанные с ожирением: снижение системного воспаления, уменьшение эктопических жировых депо, коррекция атерогенной дислипидемии, улучшение инсулинорезистентности и эндотелиальной функции. При этом снижение массы тела на 5-10% обеспечивает не только метаболические преимущества, но и значимое улучшение сердечно-сосудистого прогноза. Таким образом, арГПП-1 не просто являются препаратами для лечения диабета с дополнительными кардиопротективными свойствами, но представляют собой целенаправленную терапию ожирения как ключевого модифицируемого фактора риска ССЗ, что меняет парадигму подхода к профилактике и лечению сердечно-сосудистой патологии в современной медицине.

## **12. Агонисты рецепторов ГИП (твинкретины) в кардиологии: Комплексный анализ новой терапевтической стратегии**

Термин «**твинкретины**» (от английского "twincresin") отражает уникальную особенность этого класса препаратов – способность одновременно активировать два ключевых метаболических пути. Эти соединения представляют собой двойные агонисты рецепторов ГИП (глюкозозависимый инсулиотропный полипептид, ГИП) и ГПП-1. Наиболее изученным представителем этого класса является **тирзепатид** (торговое название Mounjaro), который представляет собой синтетический пептид из 39 аминокислот [83]. Его структура основана на нативном ГИП с добавлением жирнокислотной цепи из 20

атомов углерода, что обеспечивает длительный период полувыведения до 5 дней и возможность еженедельного введения.

Механизм действия твинкретинов основан на синергетическом взаимодействии двух гормональных систем. ГПП-1 преимущественно действует при высоких концентрациях глюкозы, подавляя секрецию глюкагона, тогда как ГИП наиболее активен при более низких уровнях гликемии. Такое сочетание обеспечивает более физиологичную регуляцию углеводного обмена на всем протяжении суток. Кроме того, препараты этого класса активируют АМФ-протеинкиназу, способствуя трансформации белой жировой ткани в метаболически активную бурую, что объясняет их выраженный эффект в отношении снижения массы тела [84].

## **12.1. Кардиоваскулярные эффекты**

### **12.1.1. Влияние на традиционные факторы риска**

Кардиопротективные свойства твинкретинов реализуются через многоуровневое воздействие на основные факторы сердечно-сосудистого риска. Особенно впечатляющими являются результаты в отношении контроля артериального давления, где тирзепатид демонстрирует снижение систолического АД на 4,8-12,6 мм рт.ст. и диастолического АД на 1,7-5,6 мм рт.ст. Примечательно, что у пациентов азиатского происхождения наблюдается более выраженный гипотензивный эффект, что может быть связано с генетическими особенностями метаболизма препарата или различиями в рецепторной чувствительности.

Воздействие на липидный спектр также заслуживает особого внимания. Тирзепатид не только снижает атерогенные фракции липидов (общий холестерин на 5,6-12,9%, ХС ЛНП на 7,9-18,0%, триглицериды на 22,5-37,4%), но и повышает уровень антиатерогенного ХС ЛВП на 0,9-10,8%. Такое комплексное улучшение липидного профиля может объясняться не только снижением массы тела, но и прямым влиянием на печеночный метаболизм липопротеинов через ГИП-опосредованные механизмы.

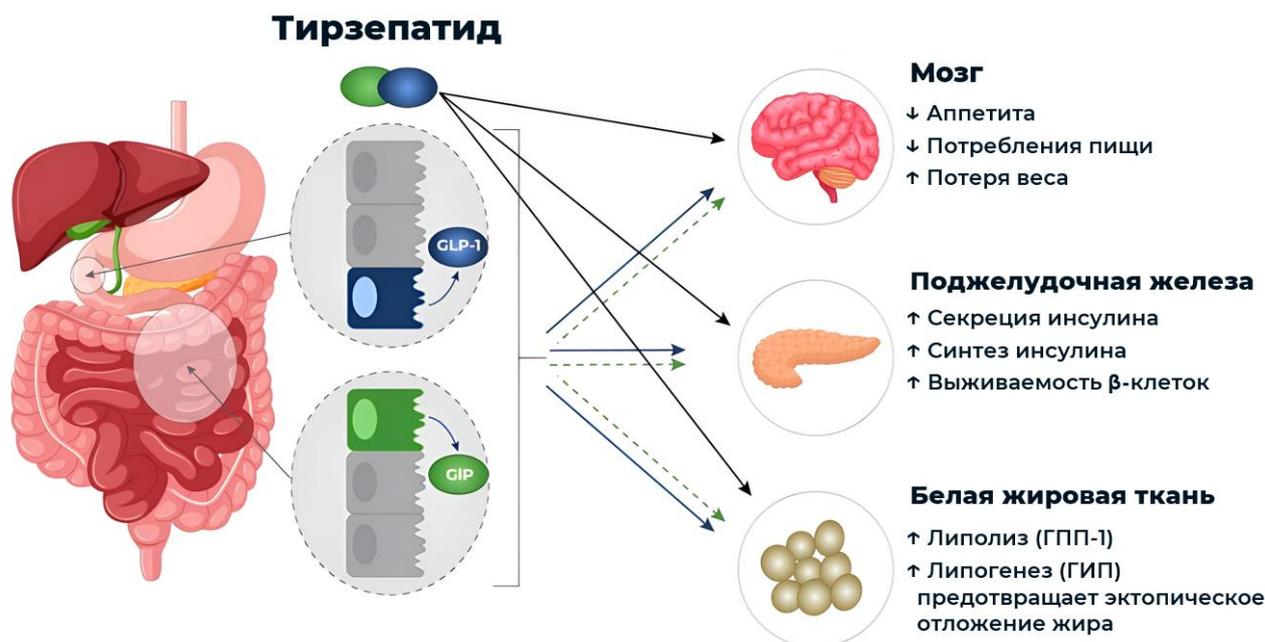
Наиболее драматичные изменения наблюдаются в отношении массы тела. В исследовании SURMOUNT-1 снижение массы тела составило 15-20,9%, причем более половины пациентов, получавших максимальные дозы (10-15 мг), потеряли свыше 20% исходной массы тела. Такие результаты сопоставимы с эффективностью бариатрических операций, что открывает новые перспективы консервативного лечения морбидного ожирения [85].

### **12.1.2. Противовоспалительные эффекты**

Хроническое низкоградиентное воспаление является ключевым патофизиологическим механизмом развития атеросклероза и его осложнений. Тирзепатид демонстрирует способность значительно снижать уровень ключевых воспалительных маркеров, включая YKL-40 (хитиназа-3-подобный белок-1), молекулу межклеточной адгезии ICAM-1,

лептин и фактор роста и дифференцировки-15. Особенно важно снижение С-реактивного белка высокой чувствительности – установленного предиктора сердечно-сосудистых событий.

Механизм противовоспалительного действия, вероятно, связан с двойной активацией ГИП и ГПП-1 рецепторов, каждый из которых обладает собственными противовоспалительными свойствами. Синергизм этих эффектов может объяснять более выраженное противовоспалительное действие твинкретинов по сравнению с моно агППП-1 (рисунок 11).



**Рисунок 11.** Схема иллюстрирует механизм действия препарата Тирзепатид – двойного агониста рецепторов ГПП-1 и ГИП, который воздействует на мозг (снижает аппетит и потребление пищи, способствует потере веса), поджелудочную железу (усиливает секрецию и синтез инсулина, повышает выживаемость β-клеток) и белую жировую ткань (активирует липолиз и липогенез, предотвращает эктопическое отложение жира).

## 12.2. Доказательная база по кардиоваскулярным исходам

### 12.2.1. Революционные результаты SURPASS-CVOT

Исследование SURPASS-CVOT стало знаковым событием в изучении кардиоваскулярных эффектов твинкретинов. В этом масштабном рандомизированном контролируемом исследовании приняли участие 13,299 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Уникальность дизайна заключалась в сравнении тирзепатида не с плацебо, а с активным контролем – дулаглутидом, агППП-1 с доказанными кардиопротективными свойствами[86].

Результаты исследования продемонстрировали, что тирзепатид не только соответствует установленному стандарту кардиоваскулярной безопасности, но и превосходит его по

ряду параметров. Первичная конечная точка (сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) показала снижение риска на 8% (отношение рисков 0,92, 95% ДИ 0,83-1,01). Более того, статистически значимыми оказались преимущества в отношении общей смертности, почечных исходов и гликемического контроля.

### **12.2.2. Метаанализ программы SURPASS**

Предварительный анализ совокупных данных программы SURPASS, включавший семь рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью не менее 26 недель, продемонстрировал обнадеживающий профиль кардиоваскулярной безопасности. Композитная конечная точка MACE-4 (включая госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии) показала снижение риска на 20% (HR 0,80, 95% ДИ 0,57-1,11), хотя и без достижения статистической значимости. Важно отметить отсутствие увеличения риска сердечно-сосудистой смерти (HR 0,90) и общей смертности (HR 0,80).

### **12.3. Сравнительная эффективность с агонистами рецепторов ГПП-1**

Сравнение твинкретинов с традиционными арГПП-1 выявляет существенные преимущества двойной активации рецепторов [80]. В области гликемического контроля тирзепатид обеспечивает снижение HbA1c на 2,4-3,0% по сравнению с 1,3-1,86% для моноагонистов ГПП-1. Еще более впечатляющими являются различия в снижении массы тела: 15-20 кг для тирзепатида против 5-8 кг для арГПП-1.

Превосходство твинкретинов проявляется и в воздействии на сердечно-сосудистые факторы риска. Более выраженное снижение артериального давления, значительное улучшение липидного профиля и более существенное уменьшение воспалительных маркеров подтверждают концепцию синергетического эффекта двойной рецепторной активации [87] (таблица 2).

Эти различия имеют важное клиническое значение, поскольку позволяют достигать целевых значений множественных факторов риска с помощью одного препарата, что особенно актуально для пациентов с коморбидной патологией.

### **12.4. Профиль безопасности**

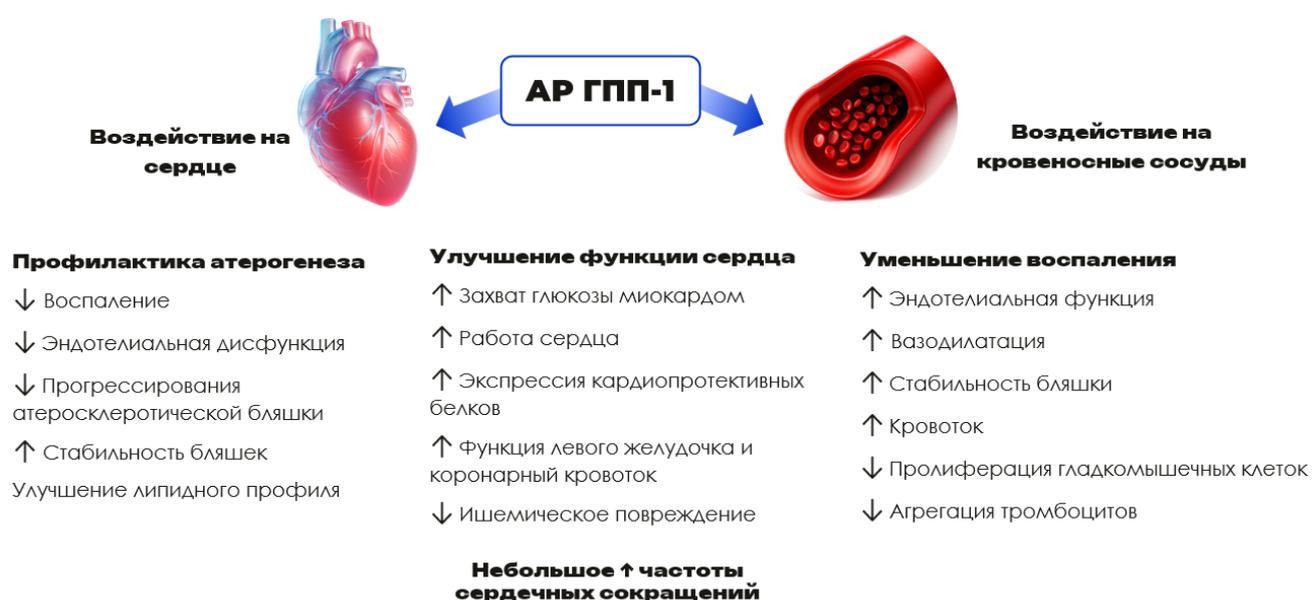
Безопасность твинкретинов в целом соответствует профилю, характерному для класса инкретинимиметиков. Основными побочными эффектами являются желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея), которые обычно носят легкий или умеренный характер и имеют транзиторную природу. Частота отмены препарата составляет 6,2% для максимальной дозы 15 мг по сравнению с 2,6% в группе плацебо.

Важным наблюдением является дозозависимое увеличение частоты сердечных сокращений, однако это не сопровождается повышением риска фибрилляции предсердий или других серьезных аритмий [88]. Обширные данные клинических исследований не

выявили увеличения риска панкреатита, рака щитовидной железы или тяжелой гипогликемии, что подтверждает приемлемый профиль безопасности для длительного применения.

## 12.5. Механизмы кардиопротекции

Кардиопротективные эффекты твинкретинов реализуются через сложную систему прямых и непрямых механизмов. К прямым эффектам относятся улучшение функции эндотелия, повышение продукции оксида азота, ингибирование молекул адгезии и положительное влияние на ремоделирование миокарда после повреждения. Эти эффекты опосредованы прямым воздействием на кардиомиоциты и эндотелиальные клетки, экспрессирующие рецепторы ГИП и ГПП-1 [89] (рисунок 12).



**Рисунок 12.** Схема показывает механизм действия препарата АР ГПП-1 (агониста рецепторов ГПП-1), который оказывает комплексное кардиопротективное действие: улучшает работу сердца, предотвращает атеросклероз и снижает воспаление в кровеносных сосудах. Препарат также способствует стабилизации атеросклеротических бляшек и улучшению эндотелиальной функции сосудов.

Не менее важными являются непрямые механизмы, включающие комплексное улучшение метаболического статуса. Значительное снижение массы тела и висцерального ожирения уменьшает инсулинорезистентность и системное воспаление [90]. Улучшение липидного профиля и снижение артериального давления создают благоприятные условия для стабилизации атеросклеротических бляшек и снижения риска их разрыва.

**Таблица 2. Сравнительная таблица агонистов ГПП-1 и двойных агонистов ГПП-1/ГИП и в лечении ожирения**

Параметр сравнения	ГПП-1 агонисты	ГИП агонисты	Двойные агонисты (ГИП/ГПП-1)
Действующие вещества	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лираглутид</li> <li>• Семаглутид</li> <li>• Дулаглутид</li> <li>• Эксенатид</li> <li>• Лисексенатид</li> </ul>	<p>Отсутствуют в клинической практике как монотерапия</p> <p><i>(Экспериментальные: ГИП аналоги изучались, но не одобрены)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тирзепатид</li> <li>• Ретатрутид (в разработке - тройной агонист ГПП-1/ГИП/глюкагон)</li> </ul> <p><i>Другие в фазе клинических исследований</i></p>
<b>Воздействие на ожирение</b>			
Механизм потери веса	Подавление аппетита, увеличение сытости, замедление опорожнения желудка, влияние на центральные пути регуляции аппетита	Неопределенный у людей, противоречивые данные, отсутствие доказанного влияния на аппетит	Синергическое сочетание механизмов ГПП-1 с потенциальным усилением через ГИП
Потеря веса у людей	4,5-6,5 кг (семаглутид 1 мг), до 15% массы тела	Отсутствует клинически значимый эффект как монотерапии	До 11,3 кг (тирзепатид), до 26,6% массы тела
Эффективность при ожирении	Доказана, одобрены для лечения ожирения	Не доказана, не применяются как монотерапия	Высокая, превышает эффективность ГПП-1
<b>Действие на жировую ткань</b>			
Метаболизм липидов	Усиление липолиза, возможный анти-липогенный эффект	Неопределенные и противоречивые эффекты	Улучшение перфузии жировой ткани, усиление удаления триглицеридов
Воспаление жировой ткани	Снижение хронического воспаления	Неизвестно у людей	Предположительно снижение
Распределение жира	Преимущественное снижение висцерального жира	Данные отсутствуют	Более выраженное влияние на абдоминальное ожирение

Параметр сравнения	ГПП-1 агонисты	ГИП агонисты	Двойные агонисты (ГИП/ГПП-1)
<b>Бурая жировая ткань</b>	Потенциальная активация термогенеза через центральные механизмы	Неизвестно у людей, ограниченные данные на животных моделях	Возможна усиленная активация через комбинированные пути
<b>Влияние на печень</b>			
<b>Стеатоз печени (НАЖБП)</b>	Значительное снижение содержания жира в печени, улучшение гистологии при NASH	Ограниченные данные, потенциальные противовоспалительные эффекты	Выраженное снижение стеатоза, уменьшение выраженности фиброза печени
<b>Ферменты печени</b>	Нормализация печеночных ферментов, улучшение функциональных тестов	Данные отсутствуют у людей	Нормализация печеночных ферментов, улучшение функциональных тестов
<b>Метаболизм в печени</b>	Улучшение чувствительности к инсулину, снижение глюконеогенеза	Косвенные эффекты через адипонектин из жировой ткани	Комплексное улучшение печеночного метаболизма
<b>Фиброз печени</b>	Потенциальное замедление прогрессирования фиброза	Неизвестно	Возможно более выраженные антифибротические эффекты
<b>Влияние на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний</b>			
<b>Кардиоваскулярные исходы</b>	Доказанное снижение МАСЕ на 9-15% (инфаркт, инсульт, СС-смерть)	Неопределенные, недостаточно данных у людей	Изучается (исследование SURPASS-CVOT)
<b>Артериальное давление</b>	Снижение систолического АД на 2-6 мм рт.ст.	Неизвестно клиническое значение	Предположительно положительный эффект
<b>Сердечная недостаточность</b>	Снижение риска госпитализаций на 15%	Данные отсутствуют	Оценивается в текущих исследованиях

Параметр сравнения	ГПП-1 агонисты	ГИП агонисты	Двойные агонисты (ГИП/ГПП-1)
Функция почек	Нефропротекция, снижение риска ОПН на 9%	Неизвестно	Изучается
<b>Метаболические эффекты</b>			
Гликемический контроль	Снижение HbA1c на 0,5-1,5%	"ГИП-резистентность" у пациентов с СД 2 типа	Снижение HbA1c до 2,4%
Секреция инсулина	Глюкозозависимая стимуляция	Снижена при диабете 2 типа	Восстановление чувствительности к ГИП
Секреция глюкагона	Подавление при гипергликемии	Стимуляция при гипогликемии	Сбалансированная регуляция
Липидный профиль	Улучшение: ↓ триглицериды, ↑ ЛПВП	Ограниченные данные	Значительное улучшение всех параметров
<b>Переносимость</b>			
ЖКТ побочные эффекты	Частые (до 42,6%): тошнота, рвота, диарея	Неизвестны для монотерапии	Дозозависимые (23,1-66,0%), схожи с ГПП-1
Тяжесть побочных эффектов	Легкая-умеренная, обычно транзиторные	Данные отсутствуют	Легкая-умеренная
Риск гипогликемии	Низкий (глюкозозависимый механизм)	Неопределенный	Низкий
Долгосрочная безопасность	Установлена (>10 лет данных)	Не установлена	Изучается
<b>Клиническое применение</b>			
Одобрённые показания	СД 2 типа, ожирение	Не одобрены как монотерапия	СД 2 типа, ожирение (тирзепатид)
Доступность препаратов	Широкая (множество препаратов)	Отсутствует	Ограниченная (только тирзепатид)
Стоимость терапии	Высокая	Не применимо	Очень высокая

## **12.6. Клинические рекомендации и практическое применение**

Современные клинические рекомендации все чаще выделяют пациентов с высоким кардиоваскулярным риском как приоритетную группу для назначения инкретиномиметиков [91]. Твинкретины, благодаря своим уникальным свойствам, особенно показаны пациентам с сахарным диабетом 2 типа и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также больным с ожирением и множественными кардиометаболическими факторами риска [92].

Стратегия дозирования тирзепатида предусматривает постепенное титрование, начиная с 2.5 мг подкожно один раз в неделю с увеличением дозы каждые 4 недели до достижения поддерживающей дозы 5, 10 или 15 мг в зависимости от терапевтического ответа и переносимости. Такой подход позволяет минимизировать желудочно-кишечные побочные эффекты и обеспечить оптимальную эффективность терапии.

При недостаточной эффективности монотерапии арГПП-1 переход на твинкретины может обеспечить дополнительные преимущества, особенно в отношении контроля массы тела и комплексной коррекции факторов риска [93].

## **12.7. Перспективы развития и будущие направления**

Успех тирзепатида стимулирует активные исследования в области разработки новых твинкретинов с улучшенными характеристиками. В настоящее время продолжается крупное исследование SURMOUNT-MMO (Study on the redUction of moRbidity and Mortality in Adults with Obesity), которое изучает влияние тирзепатида на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ожирением без сахарного диабета. Завершение этого исследования, запланированное на 2027 год, может существенно расширить показания для применения твинкретинов.

Параллельно исследуется потенциал твинкретинов в лечении НАЖБП (исследование SYNERGY-NASH), что открывает перспективы для комплексного лечения метаболического синдрома. Рассматриваются также возможности комбинированной терапии твинкретинов с другими кардиопротективными препаратами, такими как иНГЛТ2, для достижения максимального синергетического эффекта [56].

Особый интерес представляет изучение эффектов твинкретинов у пациентов без диабета, но с ожирением и кардиоваскулярными факторами риска. Предварительные данные свидетельствуют о сохранении кардиопротективных эффектов и в этой популяции, что может кардинально изменить подходы к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

### **13. Влияние агонистов рецепторов ГПП-1 на соотношение белой и бурой жировой ткани**

#### **13.1 Современные подходы к диагностике НАЖБП и визуализации жировой ткани**

Рост распространенности НАЖБП, ассоциированный с эпидемиями ожирения и СД 2 типа, актуализирует поиск точных методов диагностики стеатоза. Текущим «золотым стандартом» количественной оценки внутрипеченочного липидного содержания служит инвазивная биопсия печени с последующим морфологическим анализом. Однако инвазивность метода, риск осложнений и ограниченная репрезентативность образца диктуют необходимость разработки альтернативных подходов. Помимо инвазивного метода оценки содержания жировой ткани в печени, были разработаны неинвазивные методы, такие как ультразвуковое исследование печени, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Ультразвуковое исследование и КТ обладают лишь качественной или полуколичественной чувствительностью. В отличие от них, методы на основе МРТ и МРС демонстрируют высокую точность в детекции даже минимальных степеней стеатоза [94]. Среди неинвазивных методик одновоксельная МРС утвердилась в качестве нового стандарта количественной оценки жировой инфильтрации печени, демонстрируя превосходную корреляцию с данными гистологии [95]. Ключевыми преимуществами МРС являются ее неинвазивность, отсутствие риска геморрагических осложнений, возможность оценки всего объема органа и низкая зависимость от операторской вариабельности. Кроме того, она позволяет проводить повторные измерения и сопутствующую оценку стеатоза различных тканей, что является важным моментом при фенотипировании ожирения [96].

При МРС-исследовании определяется соотношение сигналов от воды и липидов, что имеет высокую корреляцию с содержанием триглицеридов не только в печени, но и в подкожной жировой клетчатке, а также в специфических зонах, таких как надключичная область. Ключевым диагностическим критерием является различный метаболический профиль: для БУЖТ характерно минимальное содержание воды при доминировании липидного сигнала, тогда как БЖТ демонстрирует значительно более высокое содержание воды, что отражает ее интенсивное кровоснабжение и метаболическую активность.

#### **13.2 Агонисты рецепторов ГПП-1 в стратегии снижения кардиометаболического риска: фокус на ремоделирование жировой ткани**

В современной кардиометаболической фармакотерапии особое место занимают арГПП-1, которые, первоначально будучи разработаны для лечения сахарного диабета 2 типа, продемонстрировали выраженный эффект в отношении снижения массы тела. Важнейшим аспектом их действия является доказанная способность влиять на твердые конечные точки у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. За счет комплексного воздействия арГПП-1 не только обеспечивают контроль гликемии и снижение веса, но и достоверно уменьшают частоту МАСЕ, проявляя дополнительные кардиопротективные свойства. В контексте поиска

механизмов кардиометаболических эффектов данной группы препаратов, целью нашего исследования является комплексная оценка композиционного состава жировой ткани. С применением метода МРС мы изучили соотношение белой и бурой жировой ткани у пациентов с ожирением, ССЗ и СД2, а также проанализировали динамику этих показателей на фоне терапии арГПП-1. С терапевтической точки зрения, основной мишенью при лечении ожирения и ассоциированной НАЖБП является сокращение объема именно белой жировой ткани. Современные клинические рекомендации предусматривают комплексную модификацию образа жизни, включающую гипокалорийную диету, дозированные физические нагрузки и достижение устойчивого снижения массы тела, что направлено на коррекцию метаболических нарушений и уменьшение стеатоза печени.

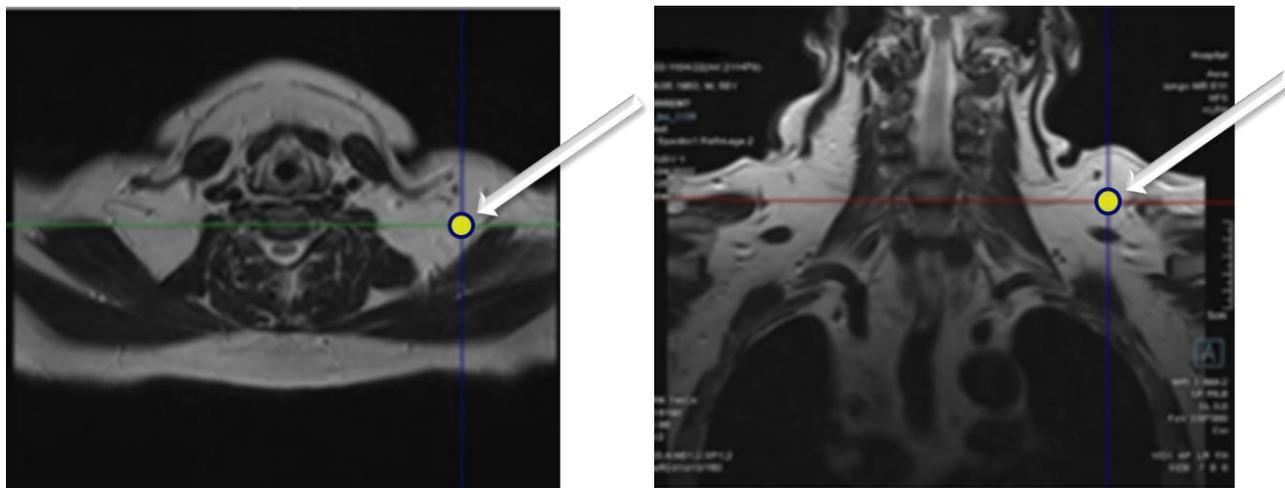
### **13.3 Методология магнитно-резонансной спектроскопии для количественной оценки распределения жировой ткани**

Исследование выполнено в соответствии с оригинальным протоколом магнитно-резонансной спектроскопии, разработанным в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России [97, 98]. Протокол направлен на точную количественную оценку компонентного состава жировой ткани в различных анатомических областях: надключичной области (область с наибольшим содержанием бурой жировой ткани), подкожной жировой клетчатке шеи (область с белой жировой тканью) и паренхиме печени (оценка выраженности жирового гепатоза).

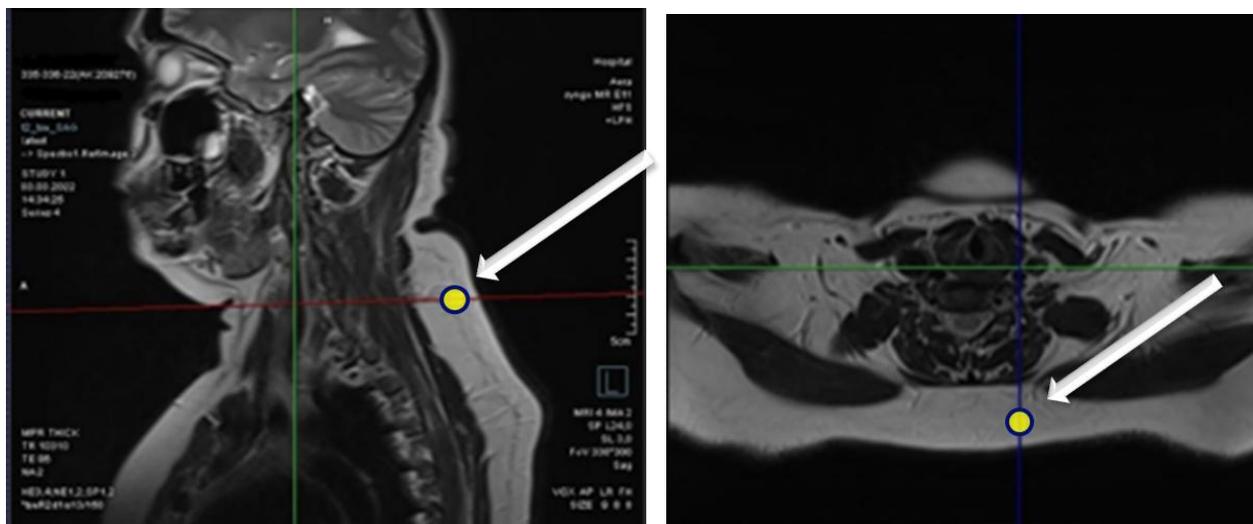
МРС проводилась на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Aera 1.5 T при комнатной температуре 25 C, с использованием катушек для головы, шеи и брюшной полости. После картирования поля были получены T2-взвешенные изображения области шеи и плеч в трех проекциях – сагитальной, фронтальной и поперечной, а также брюшной полости в трех проекциях. Размер вокселя был выбран 10 × 10 × 10 мм. Стандартные спектроскопические параметры включали TR = 2000 мс, TE = 50 мс, ширину полосы = 2000 Гц/см и количество повторений = 50. После получения срезов в трех проекциях проводилась установка вокселя в жировом депо левой надключичной области (**рисунок 13**), ПЖК шеи (**рисунок 14**) и печени (**рисунок 15**) для измерения содержания уровня воды и триглицеридов. Для снижения вероятности появления артефактов на спектральной кривой было необходимо правильное позиционирование на изображениях паренхимы печени, надключичной области и подкожно-жировой клетчатке шеи спектроскопического вокселя, избегая крупные сосуды и желчные протоки. Проведение МРС печени выполнялось с задержкой дыхания длительностью 10-15 секунд. Время сканирования занимало около 15 минут без введения контрастного усиления.

Содержание триглицеридов в надключичной области, подкожно-жировой клетчатке и печени определяли путем интегрирования для каждого спектра частотной области и выражения результата в процентах от водного сигнала ( $\% \text{ триглицеридов} = \frac{St}{(Sv+St)} \times 100\%$ ), где St – площадь под пиком триглицеридов, Sv – площадь под пиком воды.

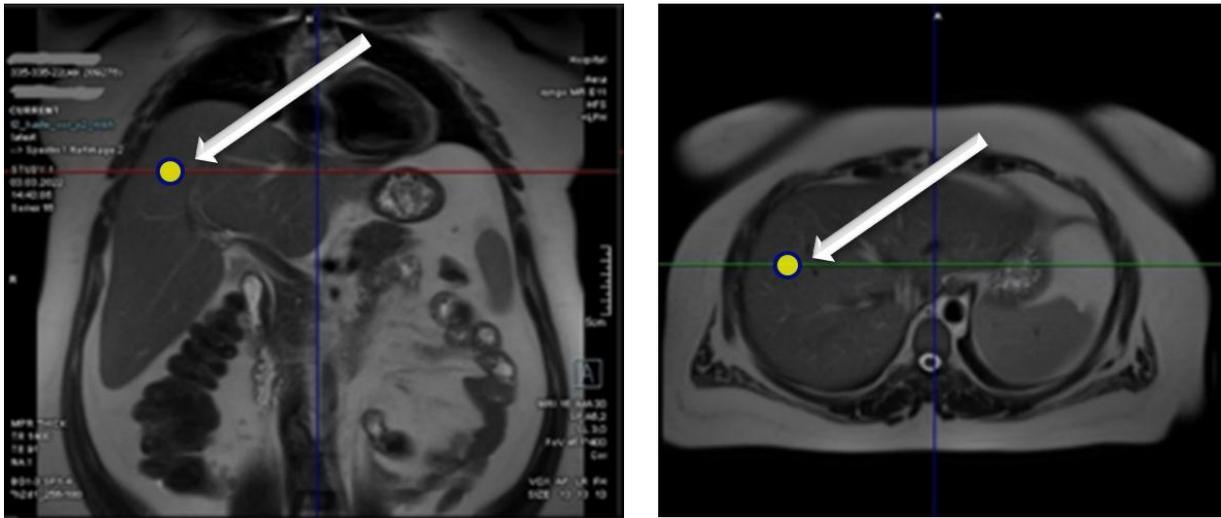
Обработка спектров (шумовую фильтрацию, коррекцию базовой фазы и подгонку пиков) проводилась с помощью программного обеспечения Syngo.via (Siemens, Healthinners, Германия). Содержание триглицеридов в надключичной области (**рисунок 16**), подкожно-жировой клетчатке шеи, печени (**рисунок 17**) определяли путем интегрирования для каждого спектра частотной области и выражения результата в процентах от водного сигнала ( $\% \text{ триглицеридов} = \frac{St}{(Sv+St)} \times 100\%$ ), где  $St$  – площадь под пиком триглицеридов,  $Sv$  – площадь под пиком воды.



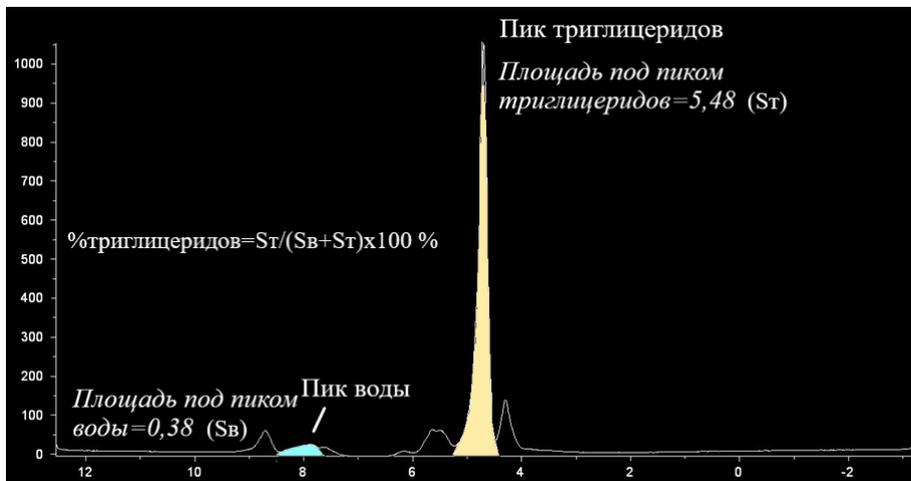
**Рисунок 13.** Позиционирование спектроскопического вокселя у пациента с ожирением в левом надключичном депо (область с высоким содержанием бурой жировой ткани)



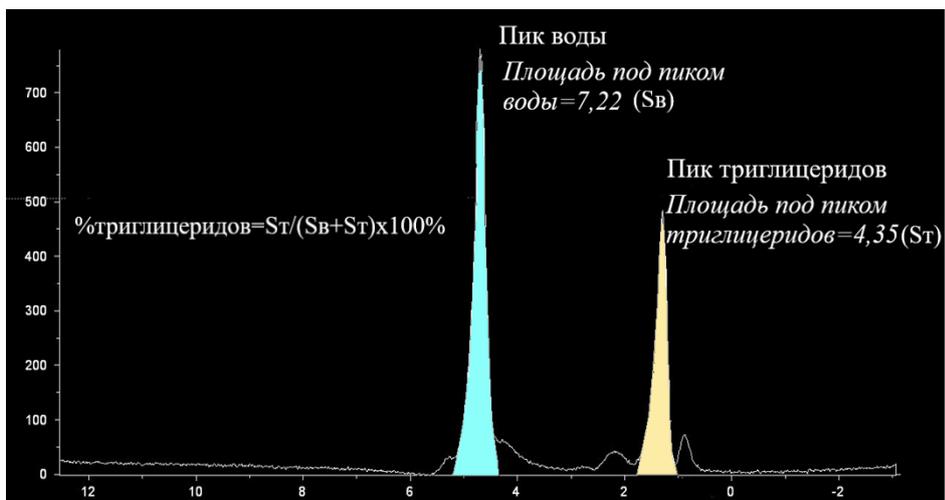
**Рисунок 14.** Позиционирование спектроскопического вокселя у пациента с ожирением в ПЖК шеи (область с содержанием белой жировой ткани)



**Рисунок 15.** Позиционирование спектроскопического вокселя на печени у пациента с ожирением (оценка выраженности гепатоза)



**Рисунок 16.** Обработка спектров надключичной области в программе SyngoVia с расчетом уровня триглицеридов и воды



**Рисунок 17.** Обработка спектров в программе SyngoVia пациента с ожирением и жировым гепатозом

### 13.4. Дизайн и результаты исследования

В исследование включены пациенты с наличием ожирения и АССЗ (n=44), которым была назначена терапия арГПП-1 (семаглутид/лираглутид) медиана периода наблюдения составила 6 месяцев. Дизайн исследования представлен на **рисунке 18**.



**Рисунок 18.** Дизайн исследования

Через 6 месяцев терапии арГПП-1 пациентам проведено повторное обследование. Результаты представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Динамика показателей у пациентов с ожирением, принимавших арГПП-1

Показатель	1 точка n=44	2 точка n=44	p
Вес, кг	102,7±19,2	92,4±16,9	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,9±4,4	31,4±3,9	<0,0001
ОТ, см	110,0±13,5	99,2±11,8	<0,0001
<b>Лабораторные показатели</b>			
ОХС, ммоль/л	5,3±1,7	4,2±1,5	<b>0,002</b>
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2±1,5	2,2±1,3	<b>0,001</b>
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,3±0,3	<b>0,02</b>
ТГ, ммоль/л	1,8±0,9	1,4±0,4	<b>0,006</b>
Глюкоза, ммоль/л	6,0±2,0	5,3±1,6	0,08
Адипонектин, нг/мл	6,0 [3,9;10,5]	8,5 [4,9;11,5]	0,13
Резистин, нг/мл	4,9 [4,1;6,6]	4,8 [4,3;5,9]	0,41
Лептин, нг/мл	34,2±20,5	24,9±14,6	<0,001
<b>Показатели МР-спектроскопии</b>			

	1 точка	2 точка	p
<b>Надключичная область, процент триглицеридов</b>	0,95±0,02	0,92±0,02	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Подкожно-жировая клетчатка шеи, процент триглицеридов</b>	0,98 [0,97;0,98]	0,96 [0,93;0,98]	<b>0,004</b>
<b>Печень, процент триглицеридов</b>	0,07 [0,05;0,20]	0,05 [0,02;0,09]	<b>0,02</b>
<b>Наличие жирового гепатоза</b>			
<b>Жировой гепатоз</b>	23 (52,3 %)	10 (22,7 %)	0,07

По результатам повторного визита через 6 месяцев на фоне терапии арГПП-1 в комбинации со сбалансированной диетой, направленной на снижение веса и умеренной физической активности отмечается положительная динамика – в виде объективного снижения массы тела, ОТ и ИМТ ( $p < 0,0001$ ). Снижение веса и ОТ в этой группе составляло 10 %, ИМТ в начале лечения составлял -  $34,9 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup>, после завершения курса терапии -  $31,4 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup>. По результатам лабораторных анализов достоверное снижение ОХС ( $4,2 \pm 1,5$  ммоль/л против  $5,3 \pm 1,7$  ммоль/л,  $p = 0,002$ ), ХС ЛНП ( $2,2 \pm 1,3$  ммоль/л против  $3,2 \pm 1,5$  ммоль/л,  $p = 0,001$ ), ТГ ( $1,4 \pm 0,4$  ммоль/л против  $1,8 \pm 0,9$  ммоль/л,  $p = 0,006$ ) и увеличение ХС ЛВП ( $1,3 \pm 0,3$  ммоль/л против  $1,2 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p = 0,02$ ), тенденция к снижению уровня глюкозы ( $5,3 \pm 1,6$  ммоль/л против  $6,0 \pm 2,0$  ммоль/л,  $p = 0,08$ ). В том числе учитывая снижение объема жировой ткани отмечается снижение уровня лептина ( $24,9 \pm 14,6$  нг/мл против  $34,2 \pm 20,5$  нг/мл,  $p < 0,001$ ).

По результатам МРС снижение уровня триглицеридов в надключичной области ( $0,92 \pm 0,02$  против  $0,95 \pm 0,02$ ,  $p < 0,0001$ ) (рисунок 14), что свидетельствует о снижении объема белой жировой ткани и увеличения бурой жировой ткани. В ПЖК шеи снижение уровня триглицеридов ( $0,96 [0,93; 0,98]$  против  $0,98 [0,97; 0,98]$ ,  $p = 0,004$ ) (рисунок 15), что показывает уменьшение объема белой жировой ткани подкожно-жировой клетчатки. Уровень триглицеридов печени так же достоверно снизился на фоне проводимой терапии ( $0,05 [0,02; 0,09]$  против  $0,07 [0,05; 0,20]$ ,  $p = 0,02$ ) (рисунок 16). Исходно у 52,3 % пациентов имелся жировой гепатоз (уровень триглицеридов варьировался от 6,7 % до 35 %) после завершения курса приема препаратов в данной группе отмечается достоверное снижение его выраженности (уровень триглицеридов варьируется от 5,9 % до 13,8 %).

### **Выводы исследования:**

1. Терапия арГПП-1 приводит не только к количественному уменьшению объёма белой жировой ткани, но и к перестройке её структуры – снижению количества триглицеридов
2. На фоне терапии арГПП-1 отмечается снижение уровня триглицеридов в надключичной области, подкожно-жировой клетчатке шеи и печени, что рассматривается, как увеличение бурой жировой ткани и уменьшение белой жировой ткани

3. На фоне терапии арГПП-1 отмечается снижение уровня общего холестерина, ХС ЛНП, ТГ, повышение уровня ХС ЛВП, тенденция к снижению глюкозы, а так же снижение массы тела и окружности талии

### **Заключение**

Появление агонистов рецепторов ГИП (твинкретинов) знаменует новую эру в кардиометаболической медицине. Уникальная способность этих препаратов одновременно воздействовать на множественные патофизиологические механизмы – от гликемического контроля до системного воспаления – делает их мощным инструментом в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Результаты исследования SURPASS-CVOT убедительно демонстрируют, что тирзепатид не только обеспечивает кардиоваскулярную безопасность, но и превосходит установленные стандарты по ряду важных параметров. Выраженные эффекты в отношении снижения массы тела, улучшения липидного профиля, контроля артериального давления и уменьшения системного воспаления создают прочную основу для долгосрочной кардиопротекции.

Твинкретины представляют собой не просто очередной класс антидиабетических препаратов, а принципиально новый подход к лечению кардиометаболических заболеваний. Их способность обеспечивать комплексную коррекцию множественных факторов риска особенно актуальна в эпоху персонализированной медицины и стремления к упрощению терапевтических схем.

По мере накопления данных долгосрочных исследований и расширения показаний к применению, твинкретины, вероятно, займут центральное место в арсенале кардиолога и эндокринолога, открывая новые возможности для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в эпоху растущей распространенности ожирения и диабета.

## Тестовые задания для усвоения материала

### Вопрос 1

Каков был один из ключевых выводов исследования PROactive, посвященного применению пиоглитазона?

- а) Пиоглитазон не оказывает никакого влияния на сердечно-сосудистые исходы.
- б) Препарат значительно увеличил риск нефатального инсульта.
- в) Пиоглитазон снизил риск комбинированной конечной точки (смерть, инфаркт, инсульт) на 16%.
- г) Терапия пиоглитазоном привела к резкому снижению массы тела.

### Вопрос 2

Что характерно для патофизиологического состояния "ожирение как независимый фактор риска" сердечно-сосудистых заболеваний?

- а) Его негативное влияние полностью объясняется и нивелируется наличием сопутствующих диабета и гипертензии.
- б) Оно оказывает прямое повреждающее действие на миокард и сосуды, не сводимое лишь к опосредованным эффектам.
- в) Ожирение является исключительно маркером других нарушений, но не самостоятельной причиной.
- г) Наибольшая ассоциация наблюдается с риском инсульта, но не сердечной недостаточности.

### Вопрос 3

В чем заключается ключевое функциональное различие между белой (БЖТ) и бурой (БуЖТ) жировой тканью?

- а) БЖТ производит тепло, а БуЖТ запасает энергию.
- б) Обе ткани выполняют идентичные функции.
- в) БЖТ запасает энергию, а БуЖТ расходует ее на термогенез.
- г) БуЖТ является основным эндокринным органом, а БЖТ – нет.

### Вопрос 4

Какой белок, экспрессируемый в митохондриях бурой жировой ткани, непосредственно отвечает за преобразование энергии в тепло?

- а) Инсулиновый рецептор
- б) Адипонектин
- в) Лептин
- г) Разобщающий белок-1 (UCP1)

### Вопрос 5

Что такое "адипоцитопатия"?

- а) Физиологическое состояние здоровой жировой ткани.
- б) Патологическое состояние с нарушением структуры и функции жировой ткани.
- в) Процесс превращения белых адипоцитов в бурые.
- г) Доброкачественная опухоль жировой ткани.

### Вопрос 6

Какой из перечисленных адипокинов обладает кардиопротективным, противовоспалительным и антидиабетическим действием, и его уровень снижается при ожирении?

- а) Фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ )
- б) Лептин
- в) Адипонектин
- г) Интерлейкин-6 (IL-6)

### Вопрос 7

Согласно концепции "адипокиновой кардиомиопатии", сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) развивается как следствие:

- а) Первичного заболевания кардиомиоцитов.
- б) Дисфункции жировой ткани и дисбаланса адипокинов.
- в) Ишемической болезни сердца.
- г) Вирусной инфекции.

### Вопрос 8

Какой из классов современных сахароснижающих препаратов имеет доказанные кардиопротективные эффекты и рекомендован для лечения сердечной недостаточности независимо от наличия диабета?

- а) Производные сульфонилмочевины
- б) Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2)
- в) Ингибиторы ДПП-4
- г) Меглитиниды

### Вопрос 9

Что показало революционное исследование SELECT, посвященное применению семаглутида?

- а) Семаглутид снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ожирением, но без диабета.
- б) Семаглутид не эффективен для снижения массы тела.
- в) Семаглутид увеличивает риск инфаркта миокарда.
- г) Семаглутид эффективен только у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

### Вопрос 10

К какому классу препаратов относится тирзепатид, обладающий мощным эффектом в снижении массы тела и гликемии?

- а) Ингибиторы SGLT2
- б) Двойные агонисты рецепторов ГПП-1 и ГИП (твинкретины)
- в) Моноагонисты рецепторов ГПП-1
- г) Производные тиазолидиндиона

## ОТВЕТЫ

Вопрос 1. В.

Вопрос 2. Б.

Вопрос 3. В.

Вопрос 4. Г.

Вопрос 5. Б.

Вопрос 6. В.

Вопрос 7. Б.

Вопрос 8.Б.

Вопрос 9. А.

Вопрос 10. Б.

## Список литературы

1. Boutari, C.; Mantzoros, C., A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism* **2022**, *133*, 155217-155217.
2. Abdul-Ghani, M.; DeFronzo, R. A.; Del Prato, S.; Chilton, R.; Singh, R.; Ryder, R. E. J., Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: Has the Dawn of a New Era Arrived? *Diabetes care* **2017**, *40* (7), 813-820.
3. Wang, Y., Cross-national comparison of childhood obesity: the epidemic and the relationship between obesity and socioeconomic status. *International journal of epidemiology* **2001**, *30* 5, 1129-1136.
4. Мартинчик, А. Н.; Лайкам, К. Э.; Козырева, Н. А.; Кешабянц, Э. Э.; Михайлов, Н. А.; Батулин, А. К.; Смирнова, Е. А. J. В. п., Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России. **2021**, *90* (3 (535)), 67-76.
5. Максимов, М.; Сологова, С.; Дралова, О. В., Ожирение: современные подходы к рациональной фармакотерапии. **2016**, 72-78.
6. Грицинская, В. Л.; Новикова, В. П.; Хавкин, А. J. В. п. п., К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период). **2022**, *17* (2), 126-135.
7. Karpova, O.; Zagoruychenko, A., The prevalence of obesity in the adult population in Russia and over the world (literature review). *HEALTH CARE OF THE RUSSIAN FEDERATION* **2022**.
8. Yusenko, S.; Zubkova, T.; Sorokin, A.; Khaltourina, D., Obesity in Russia: prevalence dynamics and sex and age structure since the end of the 20th century. *Public Health* **2024**.
9. Wong, M.; Huang, J.; Wang, J.; Chan, P.; Lok, V.; Chen, X.; Leung, C.; Wang, H.; Lao, X.; Zheng, Z. J., Global, regional and time-trend prevalence of central obesity: a systematic review and meta-analysis of 13.2 million subjects. *European journal of epidemiology* **2020**, *35*, 673-683.
10. Phelps, N.; Singleton, R.; Zhou, B.; Heap, R.; Mishra, A.; Bennett, J.; Paciorek, C.; Lhoste, V., Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet (London, England)* **2024**, *403*, 1027-1050.
11. Kontsevaya, A.; Shalnova, S.; Deev, A.; Breda, J.; Jewell, J.; Rakovac, I.; Conrady, A.; Rotar, O.; Zhernakova, Y.; Chazova, I.; Boytsov, S., Overweight and Obesity in the Russian Population: Prevalence in Adults and Association with Socioeconomic Parameters and Cardiovascular Risk Factors. *Obesity Facts* **2019**, *12*, 103-114.
12. Komissarova, M.; Maltsev, R.; Filin, A.; Alimov, M.; Evdokimova, N.; Novikova, V., Metabolic-associated fatty liver disease in children: a modern view of the pathogenesis, clinical features, methods of diagnosis and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology* **2025**.
13. Blüher, M., Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology* **2019**, *15*, 288-298.
14. Frigolet, M.; Gutiérrez-Aguilar, R., The colors of adipose tissue. *Gaceta medica de Mexico* **2020**, *156* 2, 142-149.
15. Avram, A.; Avram, M.; James, W., Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue. *Journal of the American Academy of Dermatology* **2005**, *53* 4, 671-683.
16. Cinti, S., The adipose organ at a glance. *Disease models & mechanisms* **2012**, *5* (5), 588-94.

17. Hausman, D. B.; DiGirolamo, M.; Bartness, T. J.; Hausman, G. J.; Martin, R. J., The biology of white adipocyte proliferation. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* **2001**, *2* (4), 239-54.
18. Cannon, B.; Nedergaard, J., Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological reviews* **2004**, *84* (1), 277-359.
19. Nedergaard, J.; Bengtsson, T.; Cannon, B., Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* **2007**, *293* (2), E444-52.
20. Rosen, E. D.; Spiegelman, B. M., What we talk about when we talk about fat. *Cell* **2014**, *156* (1-2), 20-44.
21. Lehnig, A.; Stanford, K., Exercise-induced adaptations to white and brown adipose tissue. *Journal of Experimental Biology* **2018**, 221.
22. Nedergaard, J.; Cannon, B., The changed metabolic world with human brown adipose tissue: therapeutic visions. *Cell metabolism* **2010**, *11* (4), 268-72.
23. Wu, J.; Boström, P.; Sparks, L. M.; Ye, L.; Choi, J. H.; Giang, A. H.; Khandekar, M.; Virtanen, K. A.; Nuutila, P.; Schaart, G.; Huang, K.; Tu, H.; van Marken Lichtenbelt, W. D.; Hoeks, J.; Enerbäck, S.; Schrauwen, P.; Spiegelman, B. M., Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* **2012**, *150* (2), 366-76.
24. Harms, M.; Seale, P., Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med* **2013**, *19* (10), 1252-63.
25. Cypess, A. M.; Lehman, S.; Williams, G.; Tal, I.; Rodman, D.; Goldfine, A. B.; Kuo, F. C.; Palmer, E. L.; Tseng, Y. H.; Doria, A.; Kolodny, G. M.; Kahn, C. R., Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *The New England journal of medicine* **2009**, *360* (15), 1509-17.
26. Scheer, F. A.; Hilton, M. F.; Mantzoros, C. S.; Shea, S. A., Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2009**, *106* (11), 4453-8.
27. Dibner, C.; Schibler, U.; Albrecht, U., The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual review of physiology* **2010**, *72*, 517-49.
28. Yue, K.; Rensen, P.; Kooijman, S., Circadian control of white and brown adipose tissues. *Current opinion in genetics & development* **2023**, *80*, 102056.
29. Gill, S.; Panda, S., A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell metabolism* **2015**, *22* (5), 789-98.
30. Hankir, M. K.; Klingenspor, M., Brown adipocyte glucose metabolism: a heated subject. *EMBO reports* **2018**, *19* (9).
31. Kaisanlahti, A.; Glumoff, T., Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes. *Journal of Physiology and Biochemistry* **2018**, *75*, 1-10.
32. Becher, T.; Palanisamy, S.; Kramer, D.; Eljalby, M.; Marx, S.; Wibmer, A.; Butler, S.; Jiang, C.; Vaughan, R.; Schöder, H.; Mark, A.; Cohen, P., Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *Nature Medicine* **2021**, *27*, 58-65.
33. Fujisaka, S., The role of adipose tissue M1/M2 macrophages in type 2 diabetes mellitus. *Diabetology international* **2021**, *12* (1), 74-79.
34. Liu, X.; Zhang, Z.; Song, Y.; Xie, H.; Dong, M., An update on brown adipose tissue and obesity intervention: Function, regulation and therapeutic implications. *Frontiers in Endocrinology* **2023**, *13*.

35. Dhokte, S.; Czaja, K., Visceral Adipose Tissue: The Hidden Culprit for Type 2 Diabetes. *Nutrients* **2024**, *16* (7).
36. Pafili, K.; Kahl, S.; Mastrototaro, L.; Strassburger, K.; Pesta, D.; Herder, C.; Pützer, J.; Dewidar, B.; Hendlinger, M.; Granata, C.; Saatmann, N.; Yavas, A.; Gancheva, S.; Heilmann, G.; Esposito, I.; Schlensak, M.; Roden, M., Mitochondrial respiration is decreased in visceral but not subcutaneous adipose tissue in obese individuals with fatty liver disease. *Journal of hepatology* **2022**, *77* (6), 1504-1514.
37. Hotamisligil, G. S., Inflammation and metabolic disorders. *Nature* **2006**, *444* (7121), 860-7.
38. Bensussen, A.; Torres-Magallanes, J. A.; Roces de Álvarez-Buylla, E., Molecular tracking of insulin resistance and inflammation development on visceral adipose tissue. *Frontiers in immunology* **2023**, *14*, 1014778.
39. Schmitz-Peiffer, C., Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: mechanisms induced by lipid oversupply. *Cellular signalling* **2000**, *12* (9-10), 583-94.
40. Jackson-Jones, L. H.; Duncan, S. M.; Magalhaes, M. S.; Campbell, S. M.; Maizels, R. M.; McSorley, H. J.; Allen, J. E.; Bénézech, C., Fat-associated lymphoid clusters control local IgM secretion during pleural infection and lung inflammation. *Nature communications* **2016**, *7*, 12651.
41. Spallanzani, R. G., Visceral adipose tissue mesenchymal stromal cells in the intersection of immunology and metabolism. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* **2021**, *320* (3), E512-e519.
42. Macdougall, C. E.; Wood, E. G.; Loschko, J.; Scagliotti, V.; Cassidy, F. C.; Robinson, M. E.; Feldhahn, N.; Castellano, L.; Voisin, M. B.; Marelli-Berg, F.; Gaston-Massuet, C.; Charalambous, M.; Longhi, M. P., Visceral Adipose Tissue Immune Homeostasis Is Regulated by the Crosstalk between Adipocytes and Dendritic Cell Subsets. *Cell metabolism* **2018**, *27* (3), 588-601.e4.
43. Vasanthakumar, A.; Chisanga, D.; Blume, J.; Gloury, R.; Britt, K.; Henstridge, D. C.; Zhan, Y.; Torres, S. V.; Liene, S.; Collins, N.; Cao, E.; Sidwell, T.; Li, C.; Spallanzani, R. G.; Liao, Y.; Beavis, P. A.; Gebhardt, T.; Trevaskis, N.; Nutt, S. L.; Zajac, J. D.; Davey, R. A.; Febbraio, M. A.; Mathis, D.; Shi, W.; Kallies, A., Sex-specific adipose tissue imprinting of regulatory T cells. *Nature* **2020**, *579* (7800), 581-585.
44. Steiner, B. M.; Berry, D. C., The Regulation of Adipose Tissue Health by Estrogens. *Front Endocrinol (Lausanne)* **2022**, *13*, 889923.
45. Bays, H. E.; González-Campoy, J. M.; Henry, R. R.; Bergman, D. A.; Kitabchi, A. E.; Schorr, A. B.; Rodbard, H. W., Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? *International journal of clinical practice* **2008**, *62* (10), 1474-83.
46. Sun, K.; Kusminski, C. M.; Scherer, P. E., Adipose tissue remodeling and obesity. *The Journal of clinical investigation* **2011**, *121* (6), 2094-101.
47. Brooks, G. A., The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory. *Cell metabolism* **2018**, *27* (4), 757-785.
48. Maeda, N.; Funahashi, T.; Matsuzawa, Y.; Shimomura, I., Adiponectin, a unique adipocyte-derived factor beyond hormones. *Atherosclerosis* **2020**, *292*, 1-9.
49. Bays, H. E., Adiposopathy is "sick fat" a cardiovascular disease? *Journal of the American College of Cardiology* **2011**, *57* (25), 2461-73.
50. Morigny, P.; Boucher, J.; Arner, P.; Langin, D., Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. *Nature reviews. Endocrinology* **2021**, *17* (5), 276-295.

51. Won, K. B.; Hur, S. H.; Nam, C. W.; Ann, S. H.; Park, G. M.; Lee, S. G.; Kim, H. E.; Cho, Y. K.; Yoon, H. J.; Park, H. S.; Kim, H.; Han, S.; Jeong, M. H.; Ahn, Y. K.; Rha, S. W.; Kim, C. J.; Cho, M. C.; Kim, H. S.; Chae, S. C.; Kim, K. S.; Kim, Y. J.; Kim, K. B.; Barter, P., Evaluation of the impact of statin therapy on the obesity paradox in patients with acute myocardial infarction: A propensity score matching analysis from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *Medicine* **2017**, *96* (35), e7180.
52. Курочкина, Н. С.; Прус, Ю. А.; Попова, А. Б.; Нозадзе, Д. Н.; Аншелес, А. А.; Масенко, В. П.; Шарф, Т. В.; Ткачева, М.; Шария, М. А.; Сергиенко, И. В. J. А. и д., Изучение уровня адипокинов у больных с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца. **2022**, (2), 21-32.
53. Marso, S. P.; Daniels, G. H.; Brown-Frandsen, K.; Kristensen, P.; Mann, J. F.; Nauck, M. A.; Nissen, S. E.; Pocock, S.; Poulter, N. R.; Ravn, L. S.; Steinberg, W. M.; Stockner, M.; Zinman, B.; Bergenstal, R. M.; Buse, J. B., Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* **2016**, *375* (4), 311-22.
54. Marso, S. P.; Bain, S. C.; Consoli, A.; Eliaschewitz, F. G.; Jódar, E.; Leiter, L. A.; Lingvay, I.; Rosenstock, J.; Seufert, J.; Warren, M. L.; Woo, V.; Hansen, O.; Holst, A. G.; Pettersson, J.; Vilsbøll, T., Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* **2016**, *375* (19), 1834-1844.
55. Cukierman-Yaffe, T.; Gerstein, H. C.; Colhoun, H. M.; Diaz, R.; García-Pérez, L. E.; Lakshmanan, M.; Bethel, A.; Xavier, D.; Probstfield, J.; Riddle, M. C.; Rydén, L.; Atisso, C. M.; Hall, S.; Rao-Melacini, P.; Basile, J.; Cushman, W. C.; Franek, E.; Keltai, M.; Lanasa, F.; Leiter, L. A.; Lopez-Jaramillo, P.; Pirags, V.; Pogossova, N.; Raubenheimer, P. J.; Shaw, J. E.; Sheu, W. H.; Temelkova-Kurktschiev, T., Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. *The Lancet. Neurology* **2020**, *19* (7), 582-590.
56. Zinman, B.; Wanner, C.; Lachin, J. M.; Fitchett, D.; Bluhmki, E.; Hantel, S.; Mattheus, M.; Devins, T.; Johansen, O. E.; Woerle, H. J.; Broedl, U. C.; Inzucchi, S. E., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* **2015**, *373* (22), 2117-28.
57. Wiviott, S. D.; Raz, I.; Bonaca, M. P.; Mosenzon, O.; Kato, E. T.; Cahn, A.; Silverman, M. G.; Zelniker, T. A.; Kuder, J. F.; Murphy, S. A.; Bhatt, D. L.; Leiter, L. A.; McGuire, D. K.; Wilding, J. P. H.; Ruff, C. T.; Gause-Nilsson, I. A. M.; Fredriksson, M.; Johansson, P. A.; Langkilde, A. M.; Sabatine, M. S., Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* **2019**, *380* (4), 347-357.
58. Neal, B.; Perkovic, V.; Mahaffey, K. W.; de Zeeuw, D.; Fulcher, G.; Erondou, N.; Shaw, W.; Law, G.; Desai, M.; Matthews, D. R., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* **2017**, *377* (7), 644-657.
59. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)* **1998**, *352* (9131), 854-65.
60. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European heart journal* **2021**, *42* (25), 2439-2454.
61. Young, L. H.; Viscoli, C. M.; Schwartz, G. G.; Inzucchi, S. E.; Curtis, J. P.; Gorman, M. J.; Furie, K. L.; Conwit, R.; Spatz, E. S.; Lovejoy, A.; Abbott, J. D.; Jacoby, D. L.; Kolansky, D. M.; Ling, F. S.; Pfau, S. E.; Kernan, W. N., Heart Failure After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack in Insulin-Resistant Patients Without Diabetes Mellitus Treated With Pioglitazone. *Circulation* **2018**, *138* (12), 1210-1220.

62. Miyazaki, Y.; Mahankali, A.; Matsuda, M.; Mahankali, S.; Hardies, J.; Cusi, K.; Mandarino, L. J.; DeFronzo, R. A., Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **2002**, *87* (6), 2784-91.
63. Dormandy, J.; Bhattacharya, M.; van Troostenburg de Bruyn, A. R., Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug safety* **2009**, *32* (3), 187-202.
64. Liao, H. W.; Saver, J. L.; Wu, Y. L.; Chen, T. H.; Lee, M.; Ovbiagele, B., Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* **2017**, *7* (1), e013927.
65. Tripathy, D.; Solis-Herrera, C.; Ryder, R. E. J., Cardioprotective Effects of Pioglitazone in Type 2 Diabetes. *Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association* **2021**, *34* (3), 243-247.
66. Sinha, B.; Ghosal, S., Assessing the need for pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of its risks and benefits from prospective trials. *Scientific reports* **2020**, *10* (1), 15781.
67. DeFronzo, R. A.; Inzucchi, S.; Abdul-Ghani, M.; Nissen, S. E., Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diabetes & vascular disease research* **2019**, *16* (2), 133-143.
68. Paneni, F.; Lüscher, T. F., Cardiovascular Protection in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Trial Results Across Drug Classes. *Am J Med* **2017**, *130* (6s), S18-s29.
69. Whitlock, G.; Lewington, S.; Sherliker, P.; Clarke, R.; Emberson, J.; Halsey, J.; Qizilbash, N.; Collins, R.; Peto, R., Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet (London, England)* **2009**, *373* (9669), 1083-96.
70. Wilson, P. W.; D'Agostino, R. B.; Sullivan, L.; Parise, H.; Kannel, W. B., Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Archives of internal medicine* **2002**, *162* (16), 1867-72.
71. Mandviwala, T.; Khalid, U.; Deswal, A., Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Curr Atheroscler Rep* **2016**, *18* (5), 21.
72. Ndumele, C. E.; Matsushita, K.; Lazo, M.; Bello, N.; Blumenthal, R. S.; Gerstenblith, G.; Nambi, V.; Ballantyne, C. M.; Solomon, S. D.; Selvin, E.; Folsom, A. R.; Coresh, J., Obesity and Subtypes of Incident Cardiovascular Disease. *Journal of the American Heart Association* **2016**, *5* (8).
73. Mozaffarian, D.; Benjamin, E. J.; Go, A. S.; Arnett, D. K.; Blaha, M. J.; Cushman, M.; de Ferranti, S.; Després, J. P.; Fullerton, H. J.; Howard, V. J.; Huffman, M. D.; Judd, S. E.; Kissela, B. M.; Lackland, D. T.; Lichtman, J. H.; Lisabeth, L. D.; Liu, S.; Mackey, R. H.; Matchar, D. B.; McGuire, D. K.; Mohler, E. R., 3rd; Moy, C. S.; Muntner, P.; Mussolino, M. E.; Nasir, K.; Neumar, R. W.; Nichol, G.; Palaniappan, L.; Pandey, D. K.; Reeves, M. J.; Rodriguez, C. J.; Sorlie, P. D.; Stein, J.; Towfighi, A.; Turan, T. N.; Virani, S. S.; Willey, J. Z.; Woo, D.; Yeh, R. W.; Turner, M. B., Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* **2015**, *131* (4), e29-322.
74. Marinou, K.; Tousoulis, D.; Antonopoulos, A. S.; Stefanadi, E.; Stefanadis, C., Obesity and cardiovascular disease: from pathophysiology to risk stratification. *International journal of cardiology* **2010**, *138* (1), 3-8.
75. Koliaki, C.; Liatis, S.; Kokkinos, A., Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism* **2019**, *92*, 98-107.
76. Scheen, A., [GIII-1 receptor agonists in type 2 diabetes : paradoxical real-life underuse in patients with atherosclerotic cardiovascular disease]. *Revue medicale de Liege* **2024**, *79* (3), 146-151.

77. Rakipovski, G.; Rolin, B.; Nøhr, J.; Klewe, I.; Frederiksen, K. S.; Augustin, R.; Hecksher-Sørensen, J.; Ingvorsen, C.; Poley-Wolf, J.; Knudsen, L. B., The  $\text{GIII-1}$  Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE(-/-) and LDLr(-/-) Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC. Basic to translational science* **2018**, 3 (6), 844-857.
78. Nauck, M. A.; Quast, D. R.; Wefers, J.; Meier, J. J.,  $\text{GIII-1}$  receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Molecular metabolism* **2021**, 46, 101102.
79. Lincoff, A. M.; Brown-Frandsen, K.; Colhoun, H. M.; Deanfield, J.; Emerson, S. S.; Esbjerg, S.; Hardt-Lindberg, S.; Hovingh, G. K.; Kahn, S. E.; Kushner, R. F.; Lingvay, I.; Oral, T. K.; Michelsen, M. M.; Plutzky, J.; Tornøe, C. W.; Ryan, D. H., Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *The New England journal of medicine* **2023**, 389 (24), 2221-2232.
80. Kristensen, S. L.; Rørth, R.; Jhund, P. S.; Docherty, K. F.; Sattar, N.; Preiss, D.; Køber, L.; Petrie, M. C.; McMurray, J. J. V., Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with  $\text{GIII-1}$  receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The lancet. Diabetes & endocrinology* **2019**, 7 (10), 776-785.
81. Lamarche, B.; Tchernof, A.; Moorjani, S.; Cantin, B.; Dagenais, G. R.; Lupien, P. J.; Després, J. P., Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* **1997**, 95 (1), 69-75.
82. Del Olmo-Garcia, M. I.; Merino-Torres, J. F.,  $\text{GIII-1}$  Receptor Agonists and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of diabetes research* **2018**, 2018, 4020492.
83. Cho, Y. K.; La Lee, Y.; Jung, C. H., The Cardiovascular Effect of Tirzepatide: A Glucagon-Like Peptide-1 and Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Dual Agonist. *J Lipid Atheroscler* **2023**, 12 (3), 213-222.
84. Giordano, A.; Frontini, A.; Cinti, S., Convertible visceral fat as a therapeutic target to curb obesity. *Nature reviews. Drug discovery* **2016**, 15 (6), 405-24.
85. Durrer Schutz, D.; Busetto, L.; Dicker, D.; Farpour-Lambert, N.; Pryke, R.; Toplak, H.; Widmer, D.; Yumuk, V.; Schutz, Y., European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* **2019**, 12 (1), 40-66.
86. Nicholls, S. J.; Bhatt, D. L.; Buse, J. B.; Del Prato, S.; Kahn, S. E.; Lincoff, A. M.; McGuire, D. K.; Nauck, M. A.; Nissen, S. E.; Sattar, N. J. A. H. J., Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. **2024**, 267, 1-11.
87. Sheahan, K. H.; Wahlberg, E. A.; Gilbert, M. P., An overview of  $\text{GIII-1}$  agonists and recent cardiovascular outcomes trials. *Postgraduate medical journal* **2020**, 96 (1133), 156-161.
88. Wanahita, N.; Messerli, F. H.; Bangalore, S.; Gami, A. S.; Somers, V. K.; Steinberg, J. S., Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *American heart journal* **2008**, 155 (2), 310-5.
89. Packer, M., Leptin-Aldosterone-Nephrilysin Axis: Identification of Its Distinctive Role in the Pathogenesis of the Three Phenotypes of Heart Failure in People With Obesity. *Circulation* **2018**, 137 (15), 1614-1631.
90. Khan, S. S.; Ning, H.; Wilkins, J. T.; Allen, N.; Carnethon, M.; Berry, J. D.; Sweis, R. N.; Lloyd-Jones, D. M., Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA cardiology* **2018**, 3 (4), 280-287.
91. Knuuti, J.; Wijns, W.; Saraste, A.; Capodanno, D.; Barbato, E.; Funck-Brentano, C.; Prescott, E.; Storey, R. F.; Deaton, C.; Cuiisset, T.; Agewall, S.; Dickstein, K.; Edvardsen, T.; Escaned, J.; Gersh, B. J.; Svitil, P.; Gilard, M.; Hasdai, D.; Hatala, R.; Mahfoud, F.; Masip, J.; Muneretto, C.; Valgimigli, M.; Achenbach, S.; Bax, J. J., 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal* **2020**, 41 (3), 407-477.

92. Дедов, И.; Шестакова, М.; Мельниченко, Г.; Мазурина, Н.; Андреева, Е.; Бондаренко, И.; Гусова, З.; Дзгоева, Ф.; Елисеев, М.; Ершова, Е. J. O. и. м., Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». **2021**, *18* (1), 5-99.
93. Davies, M. J.; Aronne, L. J.; Caterson, I. D.; Thomsen, A. B.; Jacobsen, P. B.; Marso, S. P., Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism* **2018**, *20* (3), 734-739.
94. Pasanta D, Htun KT, Pan J, Tungjai M, Kaewjaeng S, Kim H, Kothan S. Magnetic Resonance Spectroscopy of Hepatic Fat from Fundamental to Clinical Applications. *Diagnostics*. 2021;11(5):842.
95. Lin L, Zhang Q, Wang N, Jiang K, Lin Y, Chen Z, Wang J. Evaluation of brown adipose tissue with intermolecular double-quantum coherence magnetic resonance spectroscopy at 3.0 T. *NMR in Biomedicine*. 2022;35(6):e4676.
96. Dutour A, Abdesselam I, Ancel P, Kober F, Mrad G, Darmon P, Gabori B. Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diab Obes Metab*.2016;18(9):882-891.
97. Терновой С.К., Ширяев Г.А., Устюжанин Д.В. Применение магнитно-резонансной спектроскопии по водороду у пациентов с неалкогольной жировой инфильтрацией печени. *Клиническая медицина*. 2015;93(6):62-67.
98. Koksharova, E., Ustyuzhanin, D., Philippov, Y., Mayorov, A., Shestakova, M., Shariya, M., Dedov, I. The relationship between brown adipose tissue content in supraclavicular fat depots and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus and prediabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(2): 96-102.

### Список сокращений

- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения
- ESC** – European Society of Cardiology (Европейское кардиологическое общество)
- ИМТ** – Индекс массы тела
- АД** – Артериальное давление
- HbA1c** – Гликированный гемоглобин
- ИБС** – Ишемическая болезнь сердца
- СД** – Сахарный диабет
- ССЗ** – Сердечно-сосудистые заболевания
- ХБП** – Хроническая болезнь почек
- НАЖБП** – Неалкогольная жировая болезнь печени
- БЖТ** – Белая жировая ткань
- БуЖТ** – Бурая жировая ткань
- БЭТ** – Бежевая жировая ткань
- ПВЖТ** – Периваскулярная жировая ткань
- VAT** – Visceral Adipose Tissue (Висцеральная жировая ткань)
- SAT** – Subcutaneous Adipose Tissue (Подкожная жировая ткань)
- ЛВП** – Липопротеины высокой плотности
- ЛНП** – Липопротеины низкой плотности

**ЛПОНП** – Липопротеины очень низкой плотности

**ТГ** – Триглицериды

**СЖК** – Свободные жирные кислоты

**LCACoAs** – Long Chain Acyl-CoAs (Длинноцепочечные ацил-КоА)

**АpoB-48** – Apolipoprotein B-48 (Аполипопротеин В-48)

**ГПП-1** – Glucagon-Like Peptide-1 (Глюкагоноподобный пептид-1)

**ГИП** – Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (Глюкозозависимый инсулиотропный полипептид)

**NT-proBNP** – N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-терминальный предсердный натрийуретический пептид)

**АГТ** – Ангиотензиноген

**ФНО-α** – Фактор некроза опухоли-альфа

**ИАП-1** – Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа

**СРБ/вчСРБ** – С-реактивный белок/высокочувствительный СРБ

**IFN-γ** – Interferon gamma (Интерферон гамма)

**IL-6, IL-1β, IL-33** – Interleukin-6, -1β, -33 (Интерлейкины)

**MCP-1** – Monocyte Chemoattractant Protein-1 (Моноцитарный хемотаксический белок)

**ROS** – Reactive Oxygen Species (Активные формы кислорода)

**UCP1** – Uncoupling Protein 1 (Разобщающий белок 1, термогенин)

**Glut4** – Glucose transporter type 4 (Глюкозный транспортёр 4-го типа)

**PPAR-γ** – Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma (Рецептор-γ, активируемый пролифератором пероксисом)

**SFRP5** – Secreted Frizzled-Related Protein 5 (Секретируемый белок, связанный с Wnt-сигнализацией)

**VCAM-1** – Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (Молекула сосудистой клеточной адгезии)

**ST2, KLRG1, CCR2** – Клеточные маркеры/рецепторы

**Treg** – Regulatory T Cells (Регуляторные Т-клетки)

**cDC1, cDC2** – Conventional Dendritic Cells 1/2 (Подтипы дендритных клеток)

**CLS** – Corona-like Structures (Короноподобные структуры вокруг погибших адипоцитов)

**SGLT2** – Sodium-glucose Cotransporter 2 (Натрий-глюкозный котранспортер 2 типа)

**ARNI** – Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor (Антагонисты рецепторов ангиотензина и ингибиторы неприлизина)

**МРА** – Минералокортикоидные антагонисты рецепторов

**НОМА-IR** – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (Индекс инсулинорезистентности)

**MDRD** – Modification of Diet in Renal Disease (Формула оценки СКФ)

**CKD-EPI** – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (Формула оценки СКФ)

**SCORE2-Diabetes** – Revised SCORE Algorithm for Diabetes (Шкала риска ССЗ для пациентов с диабетом)

**MACE** – Major Adverse Cardiovascular Events (Мажорные неблагоприятные сердечно-сосудистые события)

**3P-MACE** – Three-Point MACE (Композит: смерть, инфаркт, инсульт)

**ОШ** - отношение шансов

**IRIS** – Insulin Resistance Intervention after Stroke

**PROactive** – PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events